

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

P. L. COUTURIER

LICENCIÉ ES SCIENCES

PHARMACIEN

1^{re} THÈSE. — ACTION DES DÉRIVÉS ORGANOMAGNÉSIENS
MIXTES SUR QUELQUES AMIDES HYDROXYBENZOÏQUES.
ETUDE DES CÉTONES-PHÉNOLS OBTENUES.

2^e THÈSE. — DÉTERMINATION DES HAUTS POIDS MOLÉCULAIRES A L'AIDE DE L'ULTRA-CENTRIFUGE.

Soutenues le 8 Juillet 1938 devant la Commission d'examen

M. BLAISE	Président.
M ^{me} RAMART-LUCAS	{ Examinateurs.
M. DARMOIS	

PARIS
IMPRIMERIE F. DESHAYES
83, RUE DE LA SANTÉ

1938

SÉRIE A, N° 1824

THÈSES

N° D'ORDRE : 2690

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

P. L. COUTURIER

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

PHARMACIEN

1^{re} THESE. — ACTION DES DÉRIVÉS ORGANOMAGNÉSIENS
MIXTES SUR QUELQUES AMIDES HYDROXYBENZOIQUES.
ETUDE DES CÉTONES-PHÉNOLS OBTENUES.

2^e THESE. — DÉTERMINATION DES HAUTS POIDS MOLÉCU-
LAIRES A L'AIDE DE L'ULTRA-CENTRIFUGE.

Scutenuées le **8** Juillet 1938 devant la Commission d'examen

M. BLAISE *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS }
M. DARMOIS } *Examineurs.*



PARIS
IMPRIMERIE F. DESHAYES
83, RUE DE LA SANTÉ

1938

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

MM.

Doyen honoraire ... M. MOLLIARD.
Doyen ... C. MAURAIN, Professeur, Physique du Globe.

Professeurs honoraires	H. LEBESGUE.	BLAISE.	G. BERTRAND.
	A. FERNBACH.	DANGEARD.	ABRAHAM.
	Emile PICARD.	LESPIEAU.	Ch. FABRY.
	Léon BRILLOUIN.	MARCHIS.	Léon BERTRAND.
	GUILLET.	VESSIOT.	WINTREBERT.
	PÉCHARD.	PORTIER.	DUBOSCQ.
	FREUNDLER.	MOLLIARD.	BOHN.
	AUGER.	LAPICQUE.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY.....	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).	M ^{me} RAMART-LUCAS	T Chimie organique.
G. URBAIN	T Chimie générale.	H. BÉGHIN	T Mécanique physique et expérimentale.
Emile BOREL.....	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Jean PERRIN	T Chimie physique.	PAUTHENIER	Physique (P. C. B.).
E. CARTAN	T Géométrie supérieure.	DE BROGLIE	T Théories physiques.
A. COTTON	T Recherches physiques.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
J. DRACH	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	P. JOB	Chimie générale.
Charles PÉREZ	T Zoologie.	LABROUSTE	Physique du Globe.
E. RABAUD	T Biologie expérimentale.	PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.
M. GUICHARD	Chimie minérale.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
Paul MONTEL	T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	COMBES	T Physiologie végétale.
L. BLARINGHEM ...	T Botanique.	GARNIER	T Mathématiques générales.
G. JULIA	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	PÉRÈS	Mécanique théorique des fluides.
C. MAUGUIN	T Minéralogie.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
A. MICHEL-LÉVY ...	T Pétrographie.	LAUGIER	T Physiologie générale.
H. BÉNARD	T Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT	Technique aéronautique.
A. DENJOY	T Application de l'analyse à la Géométrie.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
L. LUTAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
Eugène BLOCH	T Physique.	CHAZY	T Mécanique rationnelle.
G. BRUHAT	T Physique théorique et Physique céleste.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	CROZE	Recherches physiques.
A. DEBIERNE	T Physique générale et Radioactivité.	DUPONT	T Théories chimiques.
A. DUFOUR	T Physique (P. C. B.).	LANQUINE	T Géologie structurale et Géologie appliquée.
L. DUNOYER	Optique appliquée.	VALIRON	Mathématiques générales.
A. GUILLIERMOND .	T Botanique.	BARRABÉ	Géologie structurale et Géologie appliquée.
M. JAVILLIER	T Chimie biologique.	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
ROBERT-LÉVY	T Physiologie comparée.	F. PERRIN	Théories physiques.
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	VAVON	Chimie organique.
Henri VILLAT	T Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS	Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
Ch. JACOB	T Géologie.	CHATTON	T Biologie maritime.
P. PASCAL	T Chimie minérale.	AUBEL	Chimie biologique.
M. FRÉCHET	T Calcul différentiel et Calcul intégral.	Jacques BOURCART.	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON	T Astronomie.	M ^{me} JOLIOT-CURIE .	Physique générale et Radioactivité.
		PLANTEFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
		CABANNES	Enseignement de Physique.
		GRASSÉ	Biologie animale (P. C. B.).
		PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire

Secrétaire honoraire

A. PACAUD.

D. TOMBECK.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BLAISE

*Témoignage de ma profonde
et respectueuse gratitude.*

A MES PARENTS

ACTION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS MIXTES
SUR QUELQUES AMIDES HYDROXYBENZOIQUES
ETUDE DES CETONES-PHENOLS OBTENUES

INTRODUCTION

En commençant ce travail, notre intention était de préparer des composés aromatiques à la fois aminés et phénoliques susceptibles de posséder des propriétés physiologiques intéressantes analogues à celles des composés du type éphédrine, adrénaline, etc.

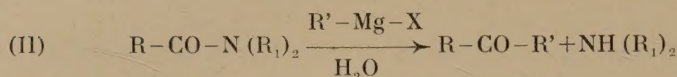
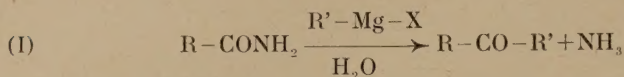
Nous avons tout d'abord étudié la préparation des cétones aromatiques à fonction phénol par action des dérivés organomagnésiens sur diverses amides hydroxybenzoïques. Ensuite, nous avons transformé quelques-unes de ces cétones-phénols en amines-phénols par réduction catalytique en milieu ammoniacal.

L'action des dérivés organomagnésiens mixtes sur les amides simples, étudiée par Béis (1), et sur les amides N-dialcoylées, étudiée par Bouveault (2), a fait depuis ces premières recherches l'objet de très nombreux travaux.

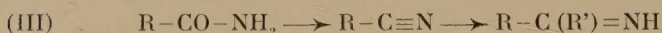
(1) Béis, *C. R. Ac. Sc.*, **137** (1903), 575.

(2) BOUVEAULT, *Bull. Soc. Chim.*, [3], **31** (1904), 1322.

La réaction qui a été observée le plus généralement est celle qui donne naissance à des cétones :

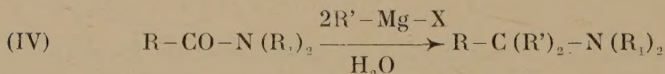


Sous l'influence du réactif de Grignard, les amides simples de la série grasse substituées en α par rapport au groupement amide peuvent être déshydratées en nitriles, qui entreront eux-mêmes plus ou moins en réaction ; c'est ce qu'ont observé Mme Ramart, Mlle Laclôtre et M. Anagnostopoulos (3) :



Le produit de réaction est alors une cétimine.

D'autre part, les amides N-disubstituées de la série grasse donnent très souvent naissance à des amines tertiaires au cours de processus plus compliqués :



Toutes ces réactions ont été étudiées, entre autres auteurs, par Viguié (4), Busch (5), M. Blaise et Mlle Montagne (6), Mlle Montagne (7), Maxim (8), Barré (9); etc.

En série aromatique, avec des amides primaires ou N-diéthylées, Maxim a observé uniquement la formation de cétones ; par contre, en condensant le bromure de magnésium-phényle avec l'éthylanilide benzoïque, Busch a obtenu, à côté de la cétone atten-

(3) MME RAMART..., *C. R. Ac. Sc.*, **185** (1927), 282.

(4) VIGUIER, *C. R. Ac. Sc.*, **153** (1911), 955.

(5) BUSCH, *Ber. d. chem. Gesells.*, **43** (II) (1910), 2553.

(6) BLAISE, *C. R. Ac. Sc.*, **180** (1925), 1345.

(7) Mlle MONTAGNE, *C. R. Ac. Sc.*, **183** (1926), 216.

(8) MAXIM, *Ann. de Chim.* [10], **9** (1928), 55.

(9) BARRÉ, *Ann. de Chim.* [10], **9** (1928), 204.

due (benzophénone), une quantité importante de base (N-trityl-N-éthyl-aniline).

Nous nous sommes proposé, en condensant les amides et diéthylamides aromatiques possédant des fonctions phénoliques avec les dérivés organomagnésiens, de préparer des cétones aromatiques hydroxylées sur le noyau. Dans la plupart des cas, celles-ci s'obtenaient, jusqu'à présent, en appliquant, avec quelques variantes, la réaction bien connue de Friedel et Crafts. Auwers (1) a préparé quelques cétones monohydroxylées par déméthylation, au moyen du chlorure d'aluminium, des cétones méthoxylées correspondantes. (Plus récemment (2), une méthode de désalcoylation aisée, applicable seulement aux éthers benzyliques de phénols, a été signalée dans un brevet de l'I. G. Farben A. G.)

Etant donné que la fixation, au moyen de la réaction de Friedel et Crafts, d'un radical acidylé sur un noyau benzénique conduit le plus souvent à un mélange d'isomères, il était intéressant de pouvoir préparer des cétones aromatiques possédant des groupements phénoliques placés à volonté sur le noyau, à partir d'acides-phénols dont on connaît sans ambiguïté la structure. Nous avons donc préparé les amides dérivant de divers acides-phénols afin d'étudier leur comportement vis-à-vis des dérivés organomagnésiens.

La position des groupements hydroxylés influe de façon considérable sur les rendements en cétone. La diéthylamide ortho-hydroxy-benzoïque soumise à l'action d'un dérivé organomagnésien conduit à la cétone orthohydroxylée avec un excellent rendement, tandis que la présence de groupements hydroxylés en position méta ou para diminue ou annule même la réactivité du groupement diéthylamide vis-à-vis des dérivés organomagnésiens.

En méthylant les hydroxyles phénoliques, on arrive cependant à préparer les cétones méta- et para-méthoxylées avec de bons rendements ; la réaction s'étend facilement au cas des produits polyméthoxylés. Nous avons en outre remarqué, dans le cas des diéthylamides, la production de bases tertiaires formées selon le schéma IV, et, dans le cas des amides simples, la formation d'imines.

(1) AUWERS, *Ber. d. chem. Gesells.*, **36** (1903), 3891.

(2) *Centralblatt*. **1933** (II). 782. Brevet anglais : 375.253.

A partir des cétones méthoxylées, il semblait facile d'accéder aux cétones hydroxylées que nous n'avions pas obtenues directement. Des essais de déméthylation effectués sur une cétone polyméthoxylée nous ont montré que la déméthylation ménagée ne peut être qu'incomplète et qu'une déméthylation plus énergique conduit toujours à des produits non définis. La déméthylation des cétones polyméthoxylées ne constitue donc pas une bonne méthode de préparation des cétones polyhydroxylées.

A partir des cétones hydroxylées et méthoxylées, nous avons cherché à préparer des amines phénoliques en mettant en pratique une réaction étudiée par Mignonac (1) sur différentes aldéhydes et cétones. Ce procédé consiste à réduire catalytiquement les aldéhydes ou les cétones en présence d'ammoniac. La réaction se formule ainsi :



Dans le cas où la réaction a lieu, nous avons étudié la formation et les propriétés des amines hydroxylées ou méthoxylées obtenues.

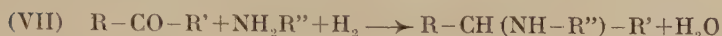
La présence de groupements hydroxylés sur le noyau confère au groupement aminé une grande mobilité. En effet, sous diverses influences, ces bases phénoliques perdent de l'ammoniac, tandis que les bases méthoxylées sont très stables. La décomposition se représentera schématiquement comme suit :



Il se forme un phénol à chaîne éthylénique et de l'ammoniac. On peut remplacer, dans la préparation de ces bases, l'ammo-

(1) MIGNONAC, *Bull. Soc. Chim.* [4], **29** (1921), 129 et **30** (1921), 425.

niac par une base aliphatique primaire ; la réaction conduit alors à une base secondaire formée de façon analogue :



Cette base présente la même instabilité que la base primaire.

L'exposé de notre travail se divisera en cinq parties :

1° Préparation des diverses amides phénoliques.

2° Action des dérivés organomagnésiens sur les amides et diéthylamides hydroxylées ou acétoxylées.

3° Action des mêmes réactifs sur les amides méthoxylées.

4° Essais de passage des cétones méthoxylées aux cétones hydroxylées.

5° Préparation et étude des amines obtenues en remplaçant dans les cétones aromatiques hydroxylées ou alcoxylées le groupement $—CO—$ par un groupement $—CH(NHR)—$.

Ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Chimie organique de la Sorbonne, sous la direction de notre savant maître, M. le Professeur E. Blaise. Nous lui adressons ici nos sentiments de respectueuse gratitude pour les conseils éclairés et bienveillants qu'il nous a prodigués au cours de nos recherches.

Nous remercions également Mlle Montagne, maître de conférences adjoint, pour l'aide bienveillante qu'elle nous a apportée pendant la durée de nos études au Laboratoire.

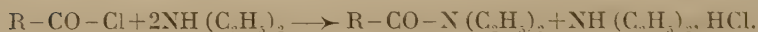
Que M. Jean Décombe, assistant, trouve également ici l'expression de ma cordiale gratitude pour l'intérêt qu'il a pris à notre travail et les relations de bonne camaraderie que nous avons toujours eues ensemble.

PREMIERE PARTIE

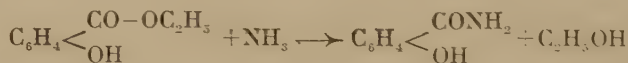
PREPARATION DES AMIDES ET N-DIETHYLAMIDES HYDROXY- OU ACETOXYBENZOIQUES

Généralités.

Nous avons préparé la plupart des amides et diéthylamides à partir des chlorures d'acides correspondants : les amides simples par action du sesquicarbonate d'ammoniaque et les N-diéthylamides par action de la diéthylamine. Les réactions sont les suivantes :



Par exception, les amides orthohydroxybenzoïque et orthométhoxybenzoïque ont été préparées de façon plus simple en faisant agir l'ammoniaque concentrée sur l'ester éthylique correspondant (1) :



La plupart des N-diéthylamides hydroxylées n'ont pu être obtenues que par saponification ménagée, au moyen de la soude à froid, des N-diéthylamides acétoxlées correspondantes.

En effet, nous avons tenté sans succès de préparer les chlorures d'acides protocatéchique et gallique, bien qu'ils fussent décrits dans la littérature. H. Meyer (2) signale que ces deux acides sont

(1) ANSCHUTZ, *Ber. d. chem. Gesells.*, **52** (II) (1919), 1886.

(2) MEYER, *Monatsh.*, **22** (1901), p. 415 et suiv.

transformés en chlorures d'acides sous l'influence du chlorure de thionyle (p. 431, 432 et 435). Cependant, tous les essais que nous avons faits pour attaquer ces acides par le chlorure de thionyle, à froid ou à 80°, avec ou sans solvant, avec ou sans addition de chlorure d'aluminium, ont échoué (3). Par contre, les dérivés acétoxylés de ces acides se transforment avec une grande facilité (de même que les acides méthoxylés) en chlorures d'acides.

Nous avons donc acétylé les acides polyphénoliques au moyen de l'anhydride acétique bouillant. L'addition de chlorure de zinc préconisée par Fischer, Bergmann et Lipschitz (1) permet d'opérer à 100° au lieu de 140°, mais provoque la formation de produits condensés sans améliorer le rendement en acide acétoxylé.

Seuls, les acides ortho- et para-hydroxybenzoïques ont pu être transformés en chlorures d'acides au moyen du chlorure de thionyle, à condition de catalyser la réaction par une petite quantité de chlorure d'aluminium, comme l'indique Kirpal (2) pour le premier d'entre eux. H. Meyer (loc. cit.) n'avait pu préparer le chlorure de parahydroxybenzoyle au moyen du chlorure de thionyle seul.

(1) FISCHER..., *Berichte d. deutsch. ch. Gesellsch.* (1918), 51, p. 74.

(2) KIRPAL, *Berichte d. deutsch. ch. Gesellsch.* (1930), 63, p. 3190.

(3) Une autre méthode très séduisante pour la préparation des chlorures d'acides-phénols a été décrite, avec beaucoup d'exemples à l'appui, mais sans doute de façon incomplète, dans un brevet de la Gesellschaft für chemische Industrie in Basel. (Brevet français 732.078; Centralblatt, 1934, I, p. 287.)

D'après l'inventeur, un grand nombre d'acides hydroxylés se préparent facilement en mélangeant, au sein d'un solvant (qui n'est pas obligatoirement un solvant inerte), des quantités équimoléculaires de l'acide à transformer, de chlorure de carbonyle et d'une base organique (qui n'est pas obligatoirement tertiaire, parfois même d'ammoniac).

Nous avons essayé de préparer le chlorure de galloyle conformément à l'exemple XI du brevet, en présence de pyridine. La réaction fournit bien, avec un excellent rendement, un corps fondant à 180°, recristallisable dans l'acide acétique, comme l'indique l'inventeur. (Nous avons même pu le faire recristalliser dans l'alcool bouillant sans grande altération.) Ce corps contient, outre le chlore et le radical de l'acide gallique, une molécule de pyridine. Nous n'avons pas réussi à le transformer en ester par action de l'alcool éthylique, même à chaud. Traité par la diéthylamine en milieu anhydre, puis repris par l'eau, il n'a fourni qu'un mélange de gallates de pyridine et de diéthylamine, mais pas de diéthylamide gallique. (V. 1^{re} partie, chap. I, § 8.) Ce corps étant pour nous sans intérêt, nous n'avons pas poussé plus loin son étude.

Pour passer du chlorure d'acide à l'amide simple, on dissout le chlorure dans le benzène et on lui ajoute une pâte faite de sesquicarbonat d'ammoniaque, employé en grand excès, et de benzène sec.

Pour préparer les N-diéthylamides, nous avons condensé le chlorure d'acide et la diéthylamine en quantités théoriques (deux molécules d'amine pour une de chlorure) au sein du benzène sec selon les indications de Maxim (loc. cit.).

Pour préparer les N-diéthylamides dont les fonctions phénoliques étaient acétylées, nous avons dû intervertir l'ordre du mélange et verser la solution d'amine dans la solution de chlorure d'acide, de telle sorte que ce dernier soit toujours en excès. En effet, lorsqu'on verse le chlorure d'acide dans un excès d'amine, on observe une désacétylation partielle des fonctions phénoliques avec formation de N-diéthylacétamide :



Le passage des amides acétoxyliées aux amides hydroxylées ne présente aucune difficulté. Il suffit de mettre le produit à traiter en présence d'un excès de soude en solution diluée ; en quelques minutes, à froid, la saponification est achevée et la solution homogène. On isole l'amide hydroxylée en saturant la solution par le gaz carbonique. L'amide précipitée est en général assez pure pour pouvoir, après dessiccation, servir directement à la condensation avec les dérivés organomagnésiens.

Nous donnons les détails de ces opérations au cours des chapitres qui vont suivre.

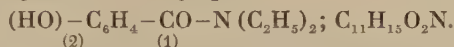
Nous y décrirons également une méthode de préparation simple et économique de l'acide protocatéchique que nous avons mise au point et utilisée au cours de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

PREPARATION DES AMIDES ET N-DIETHYLAMIDES A FONCTIONS PHENOLIQUES LIBRES OU ACETYLEES

§ 1. *Amide salicylique*. — $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}_2$; $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}]$. Nous l'avons préparée avec un rendement ⁽²⁾ théorique ⁽¹⁾ selon les indications de Anschütz (1), par action de l'ammoniaque à 25 % sur le salicylate de méthyle ou d'éthyle en vase clos. Elle fond à 138°, comme l'indique l'auteur. Elle est soluble dans les carbonates alcalins, d'où un excès d'acide carbonique la précipite à nouveau.

§ 2. *N-diéthylamide salicylique*.



Contrairement à l'ammoniaque, la diéthylamine ⁽²⁾ ne réagit pas à froid sur le salicylate d'éthyle, soit en présence d'eau, soit en milieu anhydre. Nous avons préparé cette amide à partir du chlorure d'acide avec un rendement théorique.

Le chlorure de salicoyle s'obtient, d'après la méthode indiquée par Kirpal (2), par action du chlorure de thionyle en excès sur l'acide salicylique finement pulvérisé et en présence d'un peu de chlorure d'aluminium anhydre. Après avoir achevé la réaction au bain-marie vers 50°, on chasse l'excès de chlorure de thionyle dans le vide.

On reprend le résidu par un peu de benzène sec que l'on chasse également dans le vide, de façon à éliminer complètement le chlorure de thionyle. Le chlorure de salicoyle brut peut cristalliser à froid et fond alors à 18°.

Pour préparer l'amide diéthylée, on introduit goutte à goutte

(1) ANSCHÜTZ, *Ber. d. chem. Gesells.*, **52** (II) (1919), 1886.

(2) KIRPAL, *Ber. d. chem. Gesells.*, **63** (1930), 3190.

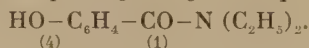
le chlorure de salicoyle, dilué de trois fois son poids de benzène sec, dans une solution au cinquième de diéthylamine dans le benzène sec. On maintient la température du mélange vers 0° pendant l'introduction du chlorure, en agitant fréquemment. On laisse ensuite revenir à température ordinaire pendant une heure. On essore avec précaution le chlorhydrate de diéthylamine formé et on le lave avec un peu de benzène, puis d'éther; un essorage rapide risque de colmater le filtre et de rendre la filtration impossible. On chasse le benzène au bain-marie, puis dans le vide.

On dissout alors le résidu brut d'évaporation dans la soude à 4 %, puis on extrait la solution avec un peu d'éther, qui entraîne le reste du benzène. On neutralise presque complètement la soude par un acide minéral et on sature la solution au moyen d'un courant lent de gaz carbonique. A cette concentration, le bicarbonate de sodium ne précipite pas; l'acide salicylique, s'il s'en trouve, reste à l'état de sel de sodium dans la solution. L'amide précipite peu à peu complètement et dans un état de pureté suffisante pour pouvoir, après lavage à l'eau et dessiccation, être utilisée directement.

On peut la faire recristalliser dans l'eau, l'alcool, le benzène ou, mieux, l'acétone. Elle fond à 103°-104° et distille avec une légère décomposition vers 165°-170° sous 15 mm. Elle est soluble dans les carbonates et bicarbonates alcalins, mais un excès d'acide carbonique l'insolubilise.

Dosage d'azote (Dumas). — Subs. : 0 gr. 2909. Vol. d'azote : 18,1 cm³. T=17°. Pression corrigée H-f=757,8 mm₂, calc. pour C₁₁H₁₅O₂N, N % =7,25; tr. : N % =7,30.

§ 3. *N*-diéthylamide parahydroxybenzoïque.



A. *Préparation à partir du chlorure d'acide hydroxylé.* — H. Meyer (1) a essayé sans succès de préparer ce chlorure d'acide en traitant l'acide p-hydroxybenzoïque par un grand excès de chlorure de thionyle. Nous avons répété l'expérience avec le même résultat négatif.

En présence d'une petite quantité (1 % par exemple) de chlorure d'aluminium, il se produit une réaction dès la température

(1) H. MEYER, *Loc. cit.*, p. 431.

ordinaire, avec dégagement de gaz sulfureux et chlorhydrique. On chauffe pendant dix minutes au bain-marie à 80°. La dissolution est alors totale, mais le produit se prend en masse au cours du refroidissement. Après avoir chassé tout le liquide au bain-marie dans le vide, on reprend le résidu pâteux par le benzène sec et on sépare le solide insoluble par décantation. La solution benzénique est traitée par un léger excès de diéthylamine dans les conditions que nous avons indiquées précédemment. On obtient ainsi de la diéthylamide p-hydroxybenzoïque. Le rendement calculé à partir de l'acide n'est que de 20 %. Le reste de l'acide p-hydroxybenzoïque s'est transformé en produits insolubles dans le benzène et que nous n'avons pas étudiés.

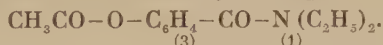
B. Préparation à partir du chlorure de p-acétoxybenzoyle. — Pour obtenir l'amide cherchée avec un rendement à peu près théorique, il est préférable de préparer d'abord la diéthylamide p-acétoxylée, que l'on désacétyle ensuite par la soude (voir isomère méta).

La diéthylamide p-hydroxybenzoïque est un solide fondant à 118°.

Elle est très soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther; très soluble à chaud dans le benzène ou l'acétone, qui conviennent très bien pour la recristallisation. Elle est très peu soluble dans l'eau froide et la ligroïne.

Analyses. — I. Subs. : 0 gr. 2714; CO₂ : 0 gr. 6845; H₂O : 0 gr. 1896. — II. Subs. : 0 gr. 3218; vol. d'azote : 20,4 cm³; T = 16°; p. corr. H + t = 744,0 mm.; calc. p. C₁₁H₁₅O₂N : C % = 68,39; H % = 7,77; N % = 7,25; tr. : C % = 68,78; H % = 7,75; N % = 7,33.

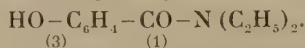
§ 4. N-diéthylamide métaacétoxybenzoïque.



Nous avons acétylé l'acide m-hydroxybenzoïque en chauffant pendant cinq heures à 140° une solution de 50 gr. d'acide dans 200 gr. d'anhydride acétique. Après avoir chassé l'excès d'anhydride, nous avons fait recristalliser l'acide acétoxylé dans l'acide acétique. Le produit d'acétylation, traité ensuite par un léger excès de chlorure de thionyle à température ordinaire, se transforme en quelques heures en chlorure de m-acétoxybenzoyle. Après évaporation du chlorure de thionyle en excès au bain-marie dans le vide, le chlorure de m-acétoxybenzoyle brut, traité par

la diéthylamine dans les conditions habituelles, nous a donné la diéthylamide m-acétoxybenzoïque. C'est un liquide très visqueux que nous n'avons pas pu faire cristalliser. Nous l'avons désacétylé immédiatement par la soude diluée.

§ 5. *N-diéthylamide m-hydroxybenzoïque.*



On traite 85 gr. de l'amide acétylée brute par 200 cm³ de soude deux fois normale (soit 10 % d'excès) à température ordinaire. La dissolution est assez rapide. On extrait la solution une fois avec un peu d'éther, qui enlève les produits non solubles dans la soude. On étend la solution sodique avec un volume égal d'eau et on y fait passer un courant rapide de gaz carbonique, jusqu'à ce qu'il se produise un trouble persistant. On filtre alors la solution sur un filtre mouillé d'eau et on continue à y faire barboter le gaz carbonique, lentement cette fois. Il est nécessaire d'amorcer la cristallisation en frottant les parois du récipient avec une baguette de verre. On peut ensuite accélérer le courant de gaz carbonique sans craindre que l'amide précipite sous forme huileuse. Le rendement calculé à partir de l'acide hydroxylé est de 80 %.

On fait recristalliser l'amide dans l'acétone ou le benzène. C'est un solide fondant à 83°-84°, possédant sensiblement les mêmes solubilités que ses isomères ortho et para.

Analyses. — I. Subs. : 0 gr. 2167; CO₂ : 0 gr. 5387; H₂O : 0 gr. 1502. - II. Subs. : 0 gr. 2574; vol. d'azote : 16,7 cm³; p = H - f = 740,6 mm.; T = 18°; calc. p. C₁₁H₁₅O₃N : C % = 68,39; H % = 7,77; N % = 7,25; tr. : C % = 67,79; H % = 7,70; N % = 7,42.

§ 6. *N-diéthylamides 2-4 dihydroxybenzoïque (β résorcylique) et 2-4 diacétoxybenzoïque.* (HO)₂-C₆H₃-CO-N(C₂H₅)₂; [C₁₁H₁₅O₃N] et (CH₃CO₂)₂-C₆H₃-CO-N(C₂H₅)₂; [C₁₅H₁₉O₅N].

A. *Acide β résorcylique.* — Nous avons préparé nous-même l'acide β résorcylique selon la méthode décrite dans *Organic Syntheses* (1), en y apportant quelques simplifications qui permettent d'opérer plus rapidement.

On place dans un ballon en pyrex de trois litres, ouvert, 120 gr.

(1) *Organic Syntheses*, tome X, p. 94.

de résorcine, 1.200 gr. d'eau et 250 gr. de bicarbonate de sodium. On porte le mélange à 70° environ en chauffant au bain d'air ; on ajoute alors, par petites portions, une quantité de bicarbonate égale à la précédente, en agitant fortement chaque fois ; le dégagement d'anhydride carbonique est alors plus uniformément réparti dans toute la masse que si l'on mettait le bicarbonate en une seule fois. On porte ensuite le liquide à 100° pendant une demi-heure, puis on y fait barboter un courant de gaz carbonique pendant toute la durée du refroidissement ; le bicarbonate primitif est ainsi régénéré à peu près complètement. On décante soigneusement le liquide pour le séparer du bicarbonate précipité et on l'extrait trois fois à l'éther. La résorcine non transformée passe dans l'éther et sera remise en œuvre ultérieurement. La solution aqueuse acidifiée fournit du premier coup 100 gr. d'acide β résorcylique (pesé après dessiccation) que l'on peut acétyler sans purification préalable. La préparation a duré deux heures en tout.

B. *Acétylation de l'acide β résorcylique.* — On recouvre l'acide séché avec cinq fois son poids d'anhydride acétique et on porte le mélange pendant cinq heures à une douce ébullition. On chasse ensuite l'anhydride acétique en excès au bain-marie, sous pression réduite, et on fait recristalliser l'acide diacétylrésorcylique dans l'acide acétique. Il fond alors à 142°. Bergmann et Dangschat (1) indiquent 136°-138° pour son point de fusion.

C. *N-diéthylamide diacétylrésorcylique.* — Nous avons préparé le chlorure de l'acide acétylé au moyen du chlorure de thionyle sans catalyseur.

Pour le condenser avec la diéthylamine, nous avons versé la solution benzénique de l'amine sur le chlorure d'acide, également en solution benzénique, en suivant la même technique que pour la diéthylamide salicylique. Il nous a été très difficile de faire cristalliser une première fois la diéthylamide diacétylrésorcylique. Recristallisée dans l'alcool ou l'acétone, elle fond à 79°.

Analyse. — Nous avons simplement dosé l'acide acétique libéré par la saponification des fonctions acétoxyées. Nous avons recouvert 2 gr. 82 d'amide pure et sèche avec 15 cm³ de soude 2 N, privée d'air par ébullition préalable. Après 48 heures de contact

(1) BERGMANN..., *Ber. d. chem. Gesells.*, 52 (1919), 382.

en flacon bouché, avec agitation fréquente, nous avons titré l'excès de soude par l'acide chlorhydrique normal en présence de phénol-phtaléine. Il a fallu employer 10.90 cm³ d'acide normal. Le poids moléculaire trouvé pour l'amide diacétylée est donc 295,3. Sa valeur calculée est 293.

D. *N*-diéthylamide β résorcylique. — Nous avons désacétylé l'amide précédente à froid par un léger excès de soude et nous avons précipité le produit de désacétylation par un courant de gaz carbonique, exactement selon le mode opératoire indiqué pour la diéthylamide méthahydroxybenzoïque. Il est nécessaire, après essorage des cristaux, d'extraire la solution aqueuse à l'éther, car l'amide est un peu soluble dans l'eau. Le rendement calculé à partir de l'acide est de 59 %.

La diéthylamide β résorcylique fond à 139°. Elle est soluble dans les solvants usuels, mais plus soluble dans les solvants hydroxylés (alcools, eau) que la même amide diacétylée. Cette propriété s'accroît pour les diéthylamides lorsque le nombre de groupements OH augmente ; en même temps, la solubilité dans le benzène et l'éther diminue.

Dosage d'azote (Dumas). — Subs. : 0 gr. 3328 ; vol. d'azote : 19,5 cm³ ; T = 15° ; p. corr. H-f = 739,5 ; tr. : N % = 6,76 ; calc. p. C₁₁H₁₅O₃N : N % = 6,70.

§ 7. *N*-diéthylamide 3-4 dihydroxybenzoïque (protocatéchique) 3-4 diacétoxybenzoïque.



A. *Acide protocatéchique*. — L'acide protocatéchique n'étant pas un produit commercial courant et n'étant pas de préparation facile au laboratoire avec les procédés connus, nous avons dû mettre au point une préparation simple de cet acide.

La réaction utilisée est décrite comme un simple mode de formation par Comanducci et Marcello (1) ; ces auteurs n'indiquent pas le rendement qu'ils ont obtenu ; il était probablement très faible ; de plus, ils n'ont identifié l'acide obtenu que par son point de fusion (191°) et ses réactions colorées et réductrices. Leur

(1) COMANDUCCI, *Gazz. chim. Ital.*, **33** (I) (1903), 69-70.

méthode consistait à « évaporer presque à siccité » un mélange d'acide m-bromo-p-hydroxybenzoïque avec une solution concentrée de potasse.

En réalité, il faut procéder à une fusion alcaline de l'acide bromé dans des conditions très précises que nous verrons ci-dessous.

On peut préparer l'acide m-bromo-p-hydroxybenzoïque selon les indications de Comanducci et Marcello (loc. cit.) en mélangeant des solutions éthérées froides de brome et d'acide p-hydroxybenzoïque, ou mieux, d'après Robertson (2), en opérant en solution acétique.

L'acide bromé obtenu fond, hydraté à 156°.

Fusion alcaline. — On prend de la potasse commerciale en plaques. On la fond dans une capsule tarée en argent de forme assez aplatie, permettant une répartition uniforme de la chaleur et placée sur un réchaud à flamme très large. Quand la température a atteint 330°-340° (évaluée avec un thermomètre entouré, à sa partie inférieure, d'une gaine d'argent hermétique), on laisse refroidir la potasse anhydre et on la pèse. Six molécules de potasse, environ, serviront à traiter une molécule d'acide bromé. On fait d'autre part une pâte avec la quantité voulue d'acide bromé à traiter et un peu d'eau ; on lui ajoute 5 à 10 % de son poids d'une solution commerciale de bisulfite de sodium pour éviter une oxydation trop grande de la masse après fusion. On recouvre la potasse fondue et refroidie avec cette pâte et on commence à chauffer le mélange avec précaution. La potasse se liquéfie rapidement, grâce à la petite quantité d'eau ajoutée avec l'acide. Il faut alors remuer constamment la masse avec une spatule d'argent. La température doit être élevée très doucement jusqu'à 155°-160°, car l'évaporation de l'eau fait foisonner la masse, qui risque de dépasser les bords de la capsule. A cette température, il se produit une réaction exothermique qui élèverait la température jusqu'à 200°, si l'on ne modérait le chauffage. Lorsque la réaction s'est calmée à température constante, on peut porter celle-ci sans difficulté à 175°-195° et la maintenir entre ces limites pendant une demi-heure, sans qu'il soit nécessaire de surveiller la fusion. La masse a pris alors une consistance très épaisse et une couleur cha-

(2) ROBERTSON, *J. chem. Soc. London*, **81** (1902), 1483.

mois. On la laisse refroidir en la divisant de façon à faciliter sa dissolution ultérieure dans l'eau.

Lorsque la température s'est abaissée vers 50°, on ajoute de l'eau par petites quantités en divisant la masse avec la spatule d'argent. On obtient une solution rouge avec un dépôt pulvérulent de sels de potassium qu'il est inutile de dissoudre complètement. On refroidit ce mélange à — 10° et on l'acidifie peu à peu au moyen d'un mélange d'acide sulfurique (une partie) et de glace pilée (quatre parties). La fin de la neutralisation est marquée par une décoloration partielle du liquide, accompagnée d'un dégagement d'anhydrides carbonique et sulfureux. On essore les sels de potassium et on extrait par lavages, au moyen de l'alcool à 99 %, l'acide protocatéchique entraîné mécaniquement.

D'autre part, la solution aqueuse est épuisée un grand nombre de fois à l'éther. On évapore les solution alcoolique et étherées. L'acide protocatéchique cristallise aussitôt s'il a été bien préparé. On le sèche dans le vide sulfurique. Le rendement brut de la fusion alcaline est de 70 %. Pour purifier l'acide, nous avons trouvé préférable d'acétyle d'abord le produit brut et de purifier ensuite l'acide diacétylprotocatéchique.

B. Acétylation. — Nous avons opéré comme pour l'acide β résorcylique. L'addition de chlorure de zinc, préconisée par Fischer, Bergmann et Lipschitz (1), permet d'opérer à 100° au lieu de 140°, mais provoque la formation de produits de condensation qui diminuent le rendement en acide acétylé.

L'acide diacétylé, recristallisé dans l'acide acétique ou l'alcool dilué, fond à 159°. Le rendement de l'acétylation est de 85-90 %.

Chlorure de l'acide diacétylprotocatéchique. — Nous avons signalé au début de cette partie de notre exposé que nous n'avions pas réussi à préparer le chlorure de l'acide protocatéchique. Nous avons donc préparé nos amides par l'intermédiaire de l'acide diacétylé.

Le chlorure de l'acide 3-4 diacétoxybenzoïque préparé comme celui de l'isomère 2-4 fond, brut, à 52°, après dessiccation dans le vide, en présence de potasse en plaques.

(1) FISCHER..., *Ber. d. chem. Gesells.*, **51** (1918), 74.

C. *Préparation de la N-diéthylamide diacétylprotocatéchique.* — Elle se prépare comme l'isomère 2-4. Elle fond à 72°.

Dosage d'acétyle. — Le dosage d'acétyle a été effectué comme pour l'isomère 2-4. Le virage de la phthaléine est difficile à voir à cause de la coloration qui apparaît après la dissolution de l'amide. 2 gr. 79 d'amide diacétylée ont été dissous dans 15 cm³ de soude 2 N. La neutralisation de l'excès de soude a exigé 10 cm³ 85 d'acide N. PM calculé 293. Trouvé 291,3.

D. *Préparation de la N-diéthylamide protocatéchique.* — Nous avons effectué la désacétylation de l'amide précédente comme celle de son isomère 2-4, mais en présence d'une petite quantité de sulfite alcalin, afin d'éviter l'oxydation de l'amide dihydroxylée. La diéthylamide protocatéchique, précipitée par l'anhydride carbonique de sa solution sodique, est parfaitement blanche et fond à 149°-151°. Précipitée par un acide minéral, elle est un peu colorée en rose et fond à plus basse température. Le rendement en amide pure, calculé à partir du chlorure d'acide, est de 72 %. Cette amide est un peu plus soluble dans l'eau que les précédentes et moins soluble dans l'éther et le benzène.

Dosage d'azote (Dumas). — Subs. : 0 gr. 3442; vol. d'azote : 20,05 cm³; T = 18°; p. corr. : H - f = 743,9 mm.; tr. : N % = 6,69; calc. p. C₁₁H₁₅O₃N : N % = 6,70.

§ 8. *N-diéthylamides 3-4-5-trihydroxybenzoïque (gallique) et 3-4-5 triacétoxybenzoïque.* — $(\text{HO})_3 - \text{C}_6\text{H}_2 - \text{CO} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ et $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 - \text{C}_6\text{H}_2 - \text{CO} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. On a vu, au cours des généralités, qu'il nous a été impossible de préparer le chlorure de galloyle. Nous avons préparé la diéthylamide triacétoxybenzoïque comme les diéthylamides acétoxyées précédentes.

Diéthylamide triacétylgallique. — La diéthylamide triacétylgallique fond à 113°. Elle est facilement soluble à chaud dans l'alcool, l'acétone, l'acétate d'éthyle, moins soluble dans le benzène. Elle cristallise par refroidissement de ses solutions dans ces solvants. Elle est très peu soluble dans l'eau et l'éther.

Nous n'avons pas pu doser les groupements acétylés par saponification à la soude. La formation de produits très colorés rend invisible le virage de la phénolphthaléine.

Diéthylamide gallique et son composé d'addition hydro-éthéré.

— Elle s'obtient par désacétylation au moyen de la soude à froid, comme les diéthylamides hydroxylées précédentes. Il est préférable d'opérer cette fois en atmosphère d'hydrogène, car l'amide triphénolique colore très fortement sa solution alcaline. Après neutralisation par l'acide carbonique, la solution se décolore très sensiblement, mais la diéthylamide reste dissoute. Si on agite la solution avec de l'éther, on observe au bout de quelques secondes, ou parfois de quelques minutes, la formation de longues aiguilles blanches qui envahissent bientôt la totalité des solutions aqueuse et éthérée. Ce phénomène est plus difficile à observer lorsque l'on cherche à le reproduire avec des produits très purs. Le précipité, essoré rapidement, dégage aussitôt d'abondantes vapeurs d'éther et se liquéfie en quelques minutes. Ce liquide, qui n'est autre qu'un mélange d'amide et d'eau, perd celle-ci dans le vide sulfurique. L'amide cristallise alors entièrement. Son point de fusion est 139°. Nous avons essayé de doser l'éther et l'eau dans les cristaux d'éthéro-hydrate fraîchement essorés, mais leur instabilité ne permet pas une détermination très précise du poids des constituants. Par pesées et évaporations successives jusqu'à cristallisation complète, on trouve qu'ils perdent rapidement une molécule d'éther par molécule d'amide, puis, très lentement, quatre molécules d'eau environ.

Analyses sur l'amide pure. — I. Subs. : 0 gr. 2220; CO_2 : 0 gr. 4728; H_2O : 0 gr. 1321. — II. Subs. : 0 gr. 4423; vol. d'azote : 23,7 cm^3 ; p. corr. : $\text{H}-f=745,3$ mm.; $T=17^\circ$; calc. p. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$: C % = 58,66; H % = 6,66; N % = 6,22; tr. : C % = 58,08; H % = 6,61; N % = 6,25.

CHAPITRE II

PREPARATION DES AMIDES ET N-DIETHYLAMIDES

A FONCTIONS PHENOLIQUES ALCOYLEES

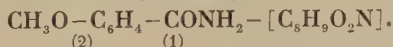
Note sur la méthylation des phénols. — Pour toutes les méthylations de produits phénoliques, nous avons procédé très simplement de la manière suivante, qui ne nécessite aucun montage d'appareil.

On place dans un ballon de pyrex le produit à métyler et la totalité du sulfate de méthyle (pour chaque fonction OH, on utilise 1,3 molécule de sulfate de méthyle). On ajoute en plusieurs fois au mélange un excès de soude en solution aqueuse à 12 % environ. La quantité de soude nécessaire est calculée en comptant une molécule de soude par molécule de sulfate de méthyle et, éventuellement, une molécule de soude par groupement acide, dans le cas des acides-phénols. L'excès de soude à ajouter est de 20 % environ.

Les premières additions de soude provoquent la mise en marche de la réaction avec un assez fort échauffement. On modère la température en agitant le ballon sous un courant d'eau. Dès que la soude ajoutée a disparu, ce que l'on voit à la décoloration du liquide, il faut rajouter aussitôt une nouvelle quantité de soude, de manière que le milieu reste constamment alcalin.

Pendant l'introduction de la soude, il convient de maintenir la température du liquide au-dessous de 40°. A la fin de l'opération, on chauffe au contraire au bain-marie à 80° pendant quelques minutes et on laisse refroidir. La durée totale de l'opération est de 15 à 30 minutes. La méthylation des diéthylamides phénoliques doit être conduite avec un peu plus de précautions.

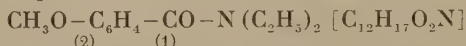
§ 1. Amide orthométhoxybenzoïque.



Nous l'avons préparée soit par méthylation de l'amide salicy-

lique, selon le procédé que nous venons de décrire, soit à partir du méthylsalicylate de méthyle et de l'ammoniaque, selon le procédé de Anschütz, décrit à propos de l'amide salicylique. Dans les deux cas, le rendement est excellent. Cette amide fond à 128°, comme l'indique Grimaux (1), qui l'avait préparée par action de l'ammoniaque aqueuse à 150° sur le même ester.

§ 2. *N*-diéthylamide orthométhoxybenzoïque.



Nous l'avons préparée soit par méthylation de la diéthylamide salicylique, soit à partir du chlorure de l'acide orthométhoxybenzoïque, provenant lui-même de la méthylation de l'acide salicylique. Le rendement est très bon dans les deux cas. C'est une huile incolore, verdissant légèrement au bout de quelque temps. Elle distille sans décomposition à 170°, sous 17 mm.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 2235; HCl N/10 : 10,75 cm³; calc. p. C₁₂H₁₇O₂N : N % = 6,76; tr. : N % = 6,73.

§ 3. *Amide p-méthoxybenzoïque*. — CH₃O-C₆H₄-CONH₂. Nous avons essayé de la préparer à partir de l'anisate d'éthyle par une préparation analogue à celle de l'isomère ortho. Même après vingt heures d'agitation en vase clos à température ordinaire, l'ester ne réagit pas avec l'ammoniaque à 27 %. Cependant, après quatre mois de contact, le fond du récipient est tapissé de gros cristaux allongés, fusibles à 159°-160°, constitués par de l'amide presque pure. Le reste de l'ester se retrouve en partie intact et en partie saponifié. Le rendement ne dépassant pas 10 à 15 %, nous avons abandonné ce procédé.

Un autre essai analogue avec le parahydroxybenzoate d'éthyle ne nous a pas fourni d'amide parahydroxybenzoïque. Après plusieurs mois de contact en flacon bouché, l'ester se dépose en gros cristaux sans être entré en réaction.

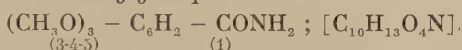
Nous avons donc préparé l'amide à partir du chlorure d'acide anisique de la manière suivante, avec un rendement théorique :

On dissout 40 gr. de chlorure d'acide dans dix fois son poids de benzène sec et on lui ajoute, par petites fractions, une pâte faite de 60 gr. de sesquicarbonate d'ammonium finement pulvérisé

(1) GRIMAUX, *Bull. Soc. Chim.* [2], **13** (1870), 27.

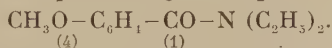
et de benzène sec. Il est nécessaire d'agiter très vigoureusement le ballon à la main après chaque addition, car l'amide formée, insoluble dans le benzène, risquerait d'enrober le sesquicarbonate d'ammonium. On chauffe ensuite deux heures au bain-marie en distillant lentement une partie du benzène. On refroidit le ballon et on essore le solide, qui est un mélange de sels ammoniacaux et d'amide. Après dessiccation du solide à l'étuve, de manière à le priver du benzène qu'il retient, on le triture avec de l'eau distillée et on l'essore à nouveau. Il ne reste sur le filtre que l'amide anisique. Elle est assez pure pour pouvoir, après dessiccation, être condensée avec les dérivés organomagnésiens. Elle fond à 161°. Ruhemann (1) l'avait obtenue en traitant le chlorure d'anisoyl par le carbonate d'ammonium.

§ 4. *Amide triméthylgallique.*



On la prépare de façon identique à la précédente à partir du chlorure d'acide triméthylgallique. Elle fond à 176° (2).

§ 5. *N-diéthylamide p-méthoxybenzoïque.*



Nous l'avons préparée, comme son isomère ortho, à partir du chlorure d'acide correspondant et de la diéthylamine; le rendement est théorique.

Cette amide distille à 148° sous 4 mm. et peut cristalliser à basse température. Elle fond alors à 45°. Pour la purifier, il est préférable de la distiller plutôt que de la faire recristalliser, à cause de sa grande solubilité dans les solvants usuels. Elle est insoluble dans l'eau neutre et la ligroïne. Elle se dissout, par contre, en quantité appréciable dans l'eau acidulée; les alcalis la libèrent de sa solution sous forme d'huile. Nous avons également constaté cette propriété pseudobasique sur les deux N-diéthylamides suivantes.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 2589; HCl N/10 : 12 cm³ 35; calc. p. C₁₂H₁₇O₂N : N % = 6,76; tr. : N % = 6,67.

(1) RUHEMANN, *J. chem. Soc. London*, **95** (1909), 1608.

(2) MARX, *Ann. d. Chem. und Pharm.*, **263** (1891), 251.

§ 6. *N-diéthylamide 3-4 diméthoxybenzoïque (vératrique)*. — $(\text{CH}_3\text{O})_{(3-4)}^2 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{CO} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_{(1)}^2$. Nous l'avons préparée soit par méthylation de la diéthylamide protocatéchique, soit à partir du chlorure de l'acide vératrique. Nous n'avons pas pu la faire cristalliser. Elle distille à 210° sous 18 mm. (179° sous 5 mm.). Elle a été décrite par Hoffmann La Roche (1).

§ 7. *N-diéthylamide 3-4-5-triméthoxybenzoïque (triméthylgallique)*. — $(\text{CH}_3\text{O})_{(3-4-5)}^3 - \text{C}_6\text{H}_2 - \text{CO} - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_{(1)}^2$. Mêmes préparations. Elle a été décrite par le même auteur (1). Elle bout à 210° sous 4 mm. et fond à 54°. Il est difficile de la purifier par recristallisation à cause de sa grande solubilité dans les solvants usuels.

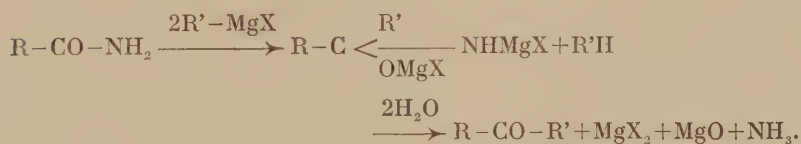
(1) HOFFMANN LA ROCHE, *Centralblatt* 1934 (I), 1674. Brevet américain 1.939.496.

DEUXIEME PARTIE

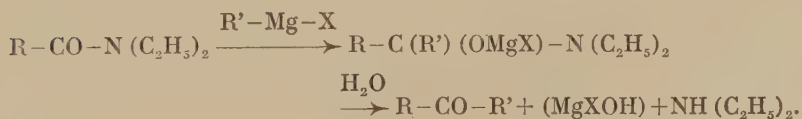
ACTION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS SUR LES AMIDES ET N-DIETHYLAMIDES HYDROXYBENZOIQUES OU ACETOXYBENZOIQUES

Généralités.

Nous avons essayé d'étendre aux cétones arylaliphatiques hydroxylées sur le noyau le mode de préparation générale des cétones simples qui consiste à faire agir les dérivés organomagnésiens avec des amides simples ou N-diéthylées. On sait que, pour les amides simples, la condensation et l'hydrolyse peuvent être représentées par le schéma suivant :



Avec les amides N-diéthylées, les réactions s'écriront :



Nous espérons étendre cette réaction aux amides et diéthylamides aromatiques mono- ou poly-hydroxylées sur le noyau et

obtenir des cétones du type mono- ou polyhydroxyacétophénone.

Dans un cas simple (amides dérivées de l'acide salicylique), la diéthylamide nous ayant fourni, avec un rendement meilleur que l'amide simple, la cétone-phénol cherchée (orthohydroxypropio-phénone), nous avons borné, d'abord, notre étude aux amides N-diéthylées.

Nous avons étudié l'action du bromure de magnésium-éthyle sur des N-diéthylamides aromatiques possédant, en diverses positions, une ou plusieurs fonctions phénoliques. Nous avons, dans tous les cas, employé un excès de dérivé organomagnésien, en tenant compte du fait que chaque groupement hydroxyle détruit une molécule de dérivé organomagnésien.

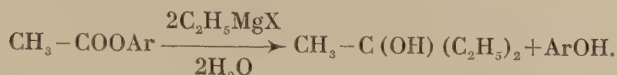
Nous avons constaté que les trois N-diéthylamides ortho, méta et para-hydroxybenzoïques donnent naissance aux cétones attendues : ortho, méta et para-hydroxypropio-phénones avec des rendements qui croissent avec la température et peuvent atteindre 60 à 85 %.

Avec la diéthylamide 2-4 dihydroxylée, le rendement est très affaibli ; il est nul avec les diéthylamides 3-4-dihydroxybenzoïque et 3-4-5-trihydroxybenzoïque. Selon la température d'ébullition des solvants employés, les rendements sont les suivants :

Position des hydroxyles	Ether (35°)	Benzène (70° env.)	Oxyde de butyle (135°)
Ortho	45 %	82-84 %	»
Méta	»	10 %	70 %
Para	»	5 %	60 %
Ortho-para	»	10-12 %	»
Méta-para	»	0 %	destruction
Méta-para-méta	»	0 %	destruction

La réactivité du groupement diéthylamide vis-à-vis des dérivés organomagnésiens est donc favorisée par la présence en position ortho d'un groupement hydroxylé ; elle est très réduite et même annulée lorsque le nombre des hydroxyles augmente. L'acétylation des groupements hydroxylés ne modifie pas la réactivité du groupement diéthylamide. Lorsqu'on soumet les diéthylamides acétoxylées à l'action du bromure de magnésium-éthyle, on observe

seulement une désacétylation partielle des fonctions phénoliques avec formation de diéthyl-méthylcarbinol :



On récupère à l'hydrolyse la diéthylamide hydroxylée, mais il ne se forme pas de cétone, quels que soient l'excès de dérivé organomagnésien employé et la température de condensation.

Pour préparer le dérivé organomagnésien, nous avons toujours employé un poids d'éther égal au double du poids d'halogénure d'alcoyle.

Nous avons effectué les condensations selon le mode opératoire indiqué par Maxim (*loc. cit.*), sans toutefois recourir à l'agitation mécanique, qui ne s'est pas montrée, ici, indispensable.

Lorsque nous avons dû effectuer la condensation dans un solvant de point d'ébullition élevé (toluène, oxyde de butyle), nous avons chassé l'éther après addition de l'amide, introduite elle-même à l'état de suspension ou de solution dans le deuxième solvant. Lorsque le deuxième solvant était du benzène, nous avons négligé, en général, de chasser l'éther. En effet, la quantité de benzène ajoutée était assez supérieure à celle d'éther pour que le mélange bouille vers 60 à 70°. Nous indiquons dans ces cas la température du mélange bouillant. Dans tous les cas, nous avons achevé la condensation par une ébullition de quatre à cinq heures, suivie ou non d'une nuit de repos. L'hydrolyse a été effectuée d'abord au moyen d'eau pure, puis d'acide chlorhydrique ou d'acide acétique en léger excès (une molécule d'acide pour un atome de magnésium).

§ 1. *Condensation avec l'amide salicylique (orthohydroxypropionophénone).* — $\text{HO}-\underset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$.

A. *Condensation dans l'éther bouillant.* — Nous avons employé 68 gr. de bromure d'éthyle et 15 gr. de magnésium. Nous avons ajouté, par petites portions, à cette solution, refroidie dans la glace, une suspension de 14 gr. d'amide salicylique (soit une molécule pour cinq molécules de dérivé organomagnésien) dans l'éther anhydre. Il se produit un léger dégagement gazeux à chaque addition. Il se forme un précipité sableux qui tombe au fond du ballon. Après une douce ébullition, prolongée pendant six heures, puis un séjour de douze heures à température ordinaire, le liquide a laissé déposer sur les parois du ballon des cristaux assez gros, très durs et réfringents, infusibles à 230°, et fusant violemment au contact de l'eau.

Nous avons effectué l'hydrolyse au moyen d'eau, puis d'acide chlorhydrique. La liqueur aqueuse contenait un précipité d'amide initiale non transformée. Extraite à l'éther, la liqueur aqueuse n'a cédé à ce solvant qu'une très faible quantité d'orthohydroxypropionophénone mélangée d'amide primitive.

B. *Condensation dans le benzène bouillant.* — Nous avons employé les mêmes quantités de réactifs. Nous avons préparé le dérivé organomagnésien, puis chassé en grande partie le solvant et introduit l'amide en suspension dans du benzène sec. Nous avons porté le liquide à l'ébullition et maintenu le solide en suspension au moyen d'une agitation mécanique. Après traitement du complexe comme précédemment, nous avons obtenu 5,5 gr. de cétone à côté de l'amide primitive récupérée. Le rendement s'est donc élevé à 30 %.

§ 2. *Condensation avec la N-diéthylamide salicylique (orthohydroxypropionophénone).* — $\text{HO}-\underset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$.

A. *Condensation dans l'éther.* — Nous avons utilisé 68 gr. de bromure d'éthyle et 15 gr. de magnésium. Nous avons ajouté, par petites portions, à cette solution une suspension de 30 gr. d'amide (soit une molécule pour quatre molécules de dérivé organomagnésien) dans l'éther anhydre. Il se produit un léger dégagement gazeux à chaque addition. Lorsqu'on a introduit presque toute

l'amide, le liquide se sépare en deux couches : un liquide transparent et incolore, surmontant une couche opaque grisâtre. Après une heure d'ébullition, le liquide est devenu homogène et un peu ambré. On prolonge le chauffage pendant encore quatre heures. On hydrolyse alors le complexe par l'eau et on acidifie par un léger excès d'acide chlorhydrique. On extrait plusieurs fois la couche aqueuse à l'éther. Les liqueurs étherées réunies, séchées sur le sulfate de sodium, puis sur le sulfate de magnésium anhydres, et évaporées à 50°, puis dans le vide, ont laissé un résidu pesant 24 gr. partiellement cristallisé. Nous avons essoré ce résidu. Le solide, pesant 4 gr. environ, est constitué par de l'amide inaltérée fondant à 102°. Le liquide, distillé sous une pression de 15 mm., nous a donné 10 à 12 gr. d'orthohydroxypropionophénone, bouillant à 111°, sous cette pression. Le rendement est de 45 %. Nous avons toujours observé ce point d'ébullition, bien que la littérature indiquât 115° sous 15 mm. Cette cétone, même impure, a une grande tendance à cristalliser, ce qui n'avait pas été signalé; elle donne alors de volumineux cristaux très réfringents. En général, sa solidification spontanée se produit vers une température relativement fixe, voisine de 11°. Elle fond pure à 20°-22°.

B. Condensation dans le benzène bouillant. — Nous avons préparé, de manière identique, le bromure de magnésium éthylique et nous avons introduit, dans sa solution étherée bouillante, une solution chaude saturée de diéthylamide salicylique dans du benzène sec. La réaction est très vive à cette température. Nous avons maintenu l'ébullition du liquide pendant six heures. La température du mélange était comprise entre 60° et 70°. La solution homogène obtenue a été hydrolysée aussitôt après refroidissement.

On obtient de cette manière la cétone pure, avec un rendement de 82 à 84 %, suivant les cas, à côté de quelques grammes d'amide récupérée. Le rendement en cétone, calculé à partir de l'acide salicylique, atteint donc presque 80 %.

C. Dérivés de l'orthohydroxypropionophénone :

Semicarbazone. — Robertson, Sandrock et Hendry (1) indiquent 213° pour son point de fusion. La semicarbazone préparée par

(1) ROBERTSON..., *J. chem. Soc. London*, **1931**, p. 2426-2432.

nous se décompose aux environs de cette température, sans point de fusion net.

Oxime. — Nous en avons préparé quelques grammes, en vue des recherches que nous décrivons dans la cinquième partie de cet exposé. Elle fond à 94°, comme l'ont indiqué Auwers et Janssen (1).

Dérivé acétylé. — $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$. En portant à l'ébullition pendant quatre heures un mélange de 15 gr. de cétone avec 45 gr. d'anhydride acétique, nous avons obtenu un produit dont le point d'ébullition (147° sous 14 mm. après trois rectifications) semble anormalement élevé (la cétone hydroxylée initiale bout à 111° sous 15 mm.). Par refroidissement énergique, on peut le faire cristalliser. Il fond alors à 26°. Ses propriétés chimiques et ses analyses correspondent cependant au dérivé acétylé de l'o-hydroxypropionophénone.

Hydrolysé par l'éthylate de sodium ou même par la soude diluée à froid, il se transforme intégralement en cétone-phénoi primitive et acide acétique. Deux dosages d'acétyle fondés sur ces réactions nous ont donné les valeurs 187,5 et 189 pour le poids moléculaire. Le P. M. calculé pour le dérivé acétylé normal $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ est 192. (2 gr. 43 de dérivé acétylé se dissolvent en quelques minutes dans 15 cm³ de soude N. La soude restée libre est neutralisée, en présence de phénolphthaléine, par 2,15 cm³ d'acide chlorhydrique normal.)

Sels de sodium et d'ammonium. — Le sel de sodium de l'ortho-hydroxypropionophénone a été isolé par Fischer et Slimmer (2). Il est jaune et colore en jaune ses solutions aqueuses. Nous avons isolé le sel d'ammonium en refroidissant une solution de la cétone dans l'ammoniaque concentrée. C'est un solide jaune vif, assez stable, fondant vers 94°. Sa couleur, à rapprocher de celle de l'hydramide salicylique, semble due au voisinage du carbonyle. Nous avons observé, en effet, au cours des hydrogénations de la cétone en solution alcaline (en présence ou en l'absence d'ammoniaque), que la coloration du liquide disparaît au fur et à mesure de la réduction du groupement $-\text{CO}-$ en groupement $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ ou $-\text{CHOH}-$. (Voir 5° partie.)

(1) AUWERS..., *Centralblatt* 1931 (I), 62.

(2) FISCHER..., *Ber. d. chem. Gesells.*, 36 (1903), 2586.

§ 3. *Condensation avec la N-diéthylamide m-hydroxybenzoïque (métahydroxypropiophénone)*. — $\text{HO}-\underset{(3)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$.

A. *Condensation dans le benzène*. — Nous avons effectué la condensation du bromure de magnésium éthyle avec l'amide comme dans le cas de l'isomère ortho. Le produit de condensation reste entièrement soluble dans le mélange éthéro-benzénique, comme dans le cas précédent. L'opération, conduite de manière identique, ne nous a donné que 10 % de cétone (P F : 76°). Le reste de l'amide se retrouve inaltéré. Le point de fusion indiqué par Hartung (1) est 82°.

B. *Condensation dans l'oxyde de n-butyle*. — Nous avons préparé le bromure de magnésium-éthyle dans l'éther anhydre et introduit une solution tiède de diéthylamide m-hydroxybenzoïque dans l'oxyde de butyle. Nous avons ensuite chauffé progressivement le liquide jusqu'à l'ébullition de l'oxyde de butyle, en recueillant l'éther éthylique ainsi chassé. Après quatre heures de chauffage, nous avons procédé comme d'habitude à l'hydrolyse et nous avons obtenu la cétone pure, avec un rendement de 75 %, à côté d'un peu de produit initial non altéré.

§ 4. *Condensation avec la N-diéthylamide p-hydroxybenzoïque (para-hydroxypropiophénone)*. — $\text{HO}-\underset{(4)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons essayé d'effectuer la condensation du bromure de magnésium-éthyle avec l'amide au sein du benzène bouillant et au sein de l'oxyde de butyle dans les mêmes conditions que pour l'isomère métahydroxylé. Nous avons obtenu respectivement des rendements de 5 et 65 % en cétone. Le reste de l'amide se retrouve inaltéré. La cétone fond à 148°, comme l'indiquent Goldzweig et Kaiser (2).

§ 5. *Condensation avec la N-diéthylamide β-résorcylrique (2-4 dihydroxypropiophénone)*. — $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons versé l'amide en solution benzénique bouillante (solution saturée à 1 %) sur cinq molécules de bromure de magnésium éthyle. Le complexe formé constitue une poudre très fine qui reste en suspension dans le mélange éthérobénzénique pendant l'ébullition.

(1) HARTUNG... etc., *J. Am. chem. Soc.*, **53** (1932), 4149-4160.

(2) GOLDZWEIG et KAISER, *J. prakt. Chem.* [2], **43** (1891), 86-90.

Après l'hydrolyse, conduite comme précédemment, nous avons trouvé dans le produit de réaction 70 % de l'amide initiale inaltérée, mélangée de 2-4 dihydroxypropiophénone qui s'est formée avec 12 % de rendement. Elle fond, hydratée à 56° et anhydre à 97° (*id.* I).

§ 6. *Essais de condensation du bromure de magnésium-éthyle avec les N-diéthylamides 3-4 dihydroxybenzoïque et 3-4-5 trihydroxybenzoïque.*

A. *Essais dans le benzène bouillant.* — En opérant comme pour l'amide précédente, nous avons récupéré intégralement le produit initial, même après un chauffage prolongé et en employant un excès (six molécules pour une) de dérivé organomagnésien.

B. *Essais dans l'oxyde de butyle bouillant.* — Nous avons opéré comme pour la condensation avec la diéthylamide p-hydroxylée dans ce même solvant, et en employant un excès de dérivé organomagnésien. Les amides étant insolubles dans l'oxyde de butyle, nous les avons introduites à l'état de suspension dans ce solvant. Quelques instants après leur addition, il se produit un très vif dégagement gazeux, puis la réaction se calme. Le contenu du ballon est constitué par un liquide dans lequel se trouve un solide blanc qu'on maintient en suspension grâce à l'ébullition du solvant. Après vingt heures de chauffage, le tout s'est coloré légèrement.

A l'hydrolyse, la solution aqueuse se colore en jaune, puis en rouge. On décante l'oxyde de butyle dans le vide, puis on extrait la solution aqueuse un grand nombre de fois à l'éther, puis avec un peu d'alcool isobutylique. Ces deux derniers solvants s'emparent de la totalité des produits colorés.

Nous avons évaporé séparément les trois solvants : l'éther au bain-marie à 50°, les deux autres au bain-marie dans le vide. Des trois résidus d'évaporation, nous avons essayé de retirer des produits définis, soit par distillation, soit par cristallisation, ou encore par acétylation ou traitement par la semicarbazide. Tous ces essais ont échoué ; la condensation donne lieu à une résinification totale. Dans d'autres essais de condensation où le chauffage fut prolongé pendant quatre heures seulement, nous n'avions retrouvé que les diéthylamides mises en œuvre.

§ 7. *Essais de condensation avec les N-diéthylamides 3-4 diacétoxybenzoïque et 3-4-5 triacétoxybenzoïque.* — Nous avons essayé de condenser le bromure de magnésium-éthyle en excès avec ces deux amides sans plus de succès. En opérant dans le benzène, nous avons obtenu les diéthylamides hydroxylées correspondantes, tandis que les groupements acétylés avaient entièrement réagi avec le bromure de magnésium-éthyle pour donner du diéthyl-méthylcarbinol. Au sein de l'oxyde de butyle bouillant, la condensation a conduit au même alcool tertiaire accompagné de produits non définis.

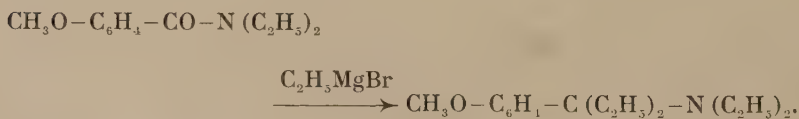
TROISIEME PARTIE

ACTION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS SUR LES AMIDES ET N-DIETHYLAMIDES METHOXYBENZOIQUES

Nous venons de voir que la préparation des cétones polyhydroxylées ou seulement monohydroxylées en position méta ou para n'est pas réalisable pratiquement par l'action des dérivés organomagnésiens mixtes sur les diéthylamides correspondantes.

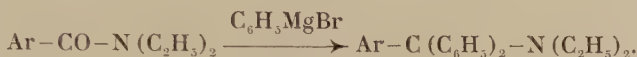
Pour tenter d'obtenir cependant les cétones possédant des groupements hydroxylés en position méta et para, nous avons essayé de préparer leurs dérivés méthylés à l'oxygène, avec l'intention de les déméthyliser ensuite. Nous avons condensé le bromure de magnésium-éthyle dans le benzène bouillant avec les N-diéthylamides orthométhoxybenzoïque, 3-4-diméthoxybenzoïque et 3-4-5-triméthoxybenzoïque. Dans tous les cas, le rendement en cétone atteint 60 à 80 % ; ces rendements croissent avec la température et avec l'excès de dérivé organomagnésien employé ; les cétones sont accompagnées d'une petite quantité de produit basique.

Par contre, la N-diéthylamide paraméthoxybenzoïque fournit, dans les mêmes conditions, la cétone attendue avec un rendement plus faible, tandis que la quantité de base formée simultanément augmente de façon notable. Pour ces deux corps, les rendements croissent avec la température. Nous avons eu en main une quantité suffisante de base pour pouvoir l'étudier. Sa formation peut se formuler de la façon suivante :

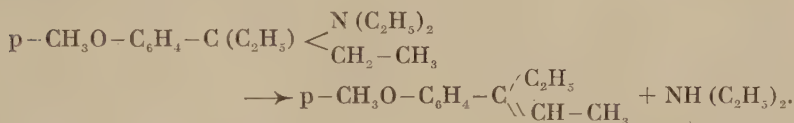


La même amide, traitée par un halogénure magnésien arylé,

donne naissance uniquement à un produit basique formé selon un schéma identique :

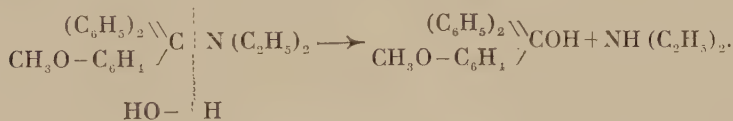


L'absence de cétone dans les produits de réaction entre une diéthylamide aromatique, où le carboxyle est fixé directement au noyau, et un halogénure magnésien purement aromatique, coïncide avec le résultat négatif auquel est arrivé Maxim (1), lorsqu'il condensa la N-diéthylbenzamide avec le bromure de phénylmagnésium. Mais, contrairement à nous, l'auteur n'a pas isolé de produit basique. Les deux bases tertiaires que nous avons préparées présentent une grande instabilité. La première, (p-méthoxyphényl)-3-diéthylamino-3-pentane, se décompose en quelques minutes lorsqu'on porte sa solution chlorhydrique au bain-marie ; à froid, la destruction totale exige plusieurs semaines. La réaction peut se formuler ainsi :



Il est à remarquer que les bases analogues, mais purement aliphatiques, obtenues par Mlle Montagne (2) sont stables à l'état de chlorhydrate jusqu'à des températures plus élevées (3).

Quant à la deuxième de nos bases : p-méthoxy-triphenyl-diéthylaminométhane, elle se décompose en solution chlorhydrique, en quelques heures, en fixant une molécule d'eau :



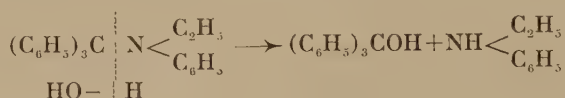
(1) MAXIM, *Ann. Chim. et Phys.* [10], **9** (1928), 74.

(2) M. MONTAGNE, *C. R. Ac. Sc.*, **193** (1926), 216.

(3) On peut également rappeler à ce propos la facile désamination d'une base analogue : le (p-méthoxyphényl) 1-diméthylamino-1-propane. Sous l'influence de l'anhydride acétique, cette base se scinde en donnant naissance à l'acétate du (p-méthoxyphényl)-I-propanol : $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{OCOCH}_3 + \text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

TIFFENEAU et FUHRER, *Bull. Soc. Chim.* [4], **15** (1914), 171.

Cette hydrolyse est identique à celle de la base qu'obtint Busch (1) en condensant le bromure de magnésium-phényle avec la N-éthylbenzanilide (par contre, il obtenait en même temps une quantité notable de cétone). La réaction était la suivante :



Enfin, comme les amides simples Ar-CONH₂ condensées avec les dérivés organomagnésiens donnent aussi naissance à des cétones, mais, cette fois, exemptes de bases tertiaires, nous avons essayé de condenser le bromure de magnésium-éthyle avec, respectivement, les amides ortho- et para-méthoxybenzoïques et 3-4-5-triméthoxybenzoïque avec l'intention d'obtenir, de façon plus simple et avec un rendement supérieur, les cétones alcoxylées. Dans ces deux derniers cas, où nous avons effectué l'hydrolyse du complexe organomagnésien avec la glace et le chlorure d'ammonium, nous avons eu la surprise de constater encore la présence de produits basiques accompagnant les cétones.

Ces produits basiques sont les imines de ces cétones ; elles constituent encore une grande partie du produit brut de la réaction, malgré le peu de précautions prises au cours de l'hydrolyse. Ces imines sont, en effet, assez stables pour qu'on puisse, en opérant assez vite et à froid, les séparer des cétones au moyen de l'acide chlorhydrique dilué.

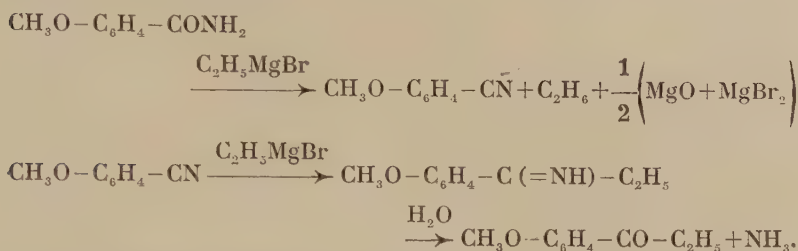
Mme Ramart et M. Salmon-Legagneur (2) ont déjà signalé que la stabilité des cétimines en solution acide s'accroît lorsque les carbones voisins du groupement cétimine sont plus lourdement substitués.

La formation de ces imines, ainsi que l'odeur de nitrile que l'on perçoit au cours de la condensation avec l'amide orthométhoxylée, inclinent à penser que le dérivé organomagnésien a d'abord pour effet de déshydrater l'amide en donnant un nitrile ; ce corps réagit ensuite pour donner l'imine de la cétone cherchée.

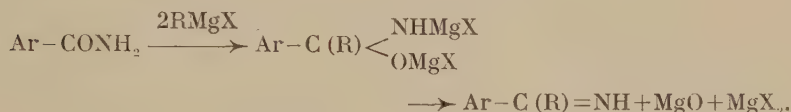
(1) BUSCH, *Ber. d. chem. Gesells.*, **43** (II) (1910), 2553.

(2) Mme RAMART..., *Bull. Soc. Chim.* [4], **43** (1928), 321.

La suite des réactions serait la suivante pour l'amide paraméthoxylée, par exemple :



C'est à cette hypothèse que nous nous rallions, plutôt qu'à celle d'une décomposition du complexe magnésien que nous avons d'abord imaginée et formulée comme suit :



En effet, la déshydratation des amides par les dérivés organomagnésiens mixtes a été signalée en série grasse à propos des amides trialkoylacétiques par Mme Ramart et ses collaborateurs (1). Ces amides fournissent, selon les cas, des nitriles ou des cétones.

Nous avons effectué les condensations organomagnésiennes comme précédemment ; dans les cas où nous devions isoler des imines, nous avons hydrolysé le complexe magnésien au moyen de glace pilée et de chlorure d'ammonium.

Pour rechercher les produits basiques, nous avons d'abord précipité la majeure partie du magnésium à l'état de carbonate au moyen du carbonate de potassium en poudre, puis ajouté un excès de soude à la liqueur filtrée après avoir essoré le premier précipité.

Le carbonate de magnésium étant beaucoup plus facile à essorer que l'hydrate, nous avons donc pu extraire aussitôt la liqueur alcaline à l'éther, sans être gêné par la masse gélatineuse d'hydrate.

(1) Mme RAMART, Mlle LACLÔTRE et ANAGNOSTOPOULOS, *C. R. Ac. Sc.*, **185** (1927), 282.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS MIXTES SUR LES AMIDES PRIMAIRES MONO OU POLYMETHOXYBENZOIQUES

§ 1. *Condensation avec l'orthométhoxybenzamide (orthométhoxypropiophénone).* — $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{(2)}{\text{CO}}-\overset{(1)}{\text{C}_2\text{H}_5}$. Nous avons utilisé 55 gr. de bromure d'éthyle (0,5 mol.) et 12 gr. de magnésium dans 200 cm³ d'éther anhydre. Nous avons versé sur le dérivé organomagnésien une solution tiède de 22 gr. 5 d'orthométhoxybenzamide (0,15 mol.) dans 400 cm³ de benzène sec.

Le contact des deux solutions provoque l'apparition de grumeaux blancs, au sein desquels se produit un vif dégagement gazeux. Au début, ces grumeaux se dissolvent lorsqu'on agite le ballon. La dissolution cesse lorsqu'on a introduit les 4/5 de l'amide et il se forme une bouillie vert pâle au fond du ballon. On évite la coagulation de cette bouillie en maintenant une vive ébullition du liquide au moyen d'un bain-marie bouillant ; le précipité devient sableux et reste facilement en suspension, sans qu'une agitation mécanique soit nécessaire. Un thermomètre plongé dans le mélange réactionnel indique 65°. Retiré du ballon, il entraîne une goutte de liquide qui, soumis à l'action de l'eau, dégage une très forte odeur rappelant celle du nitrile méthylsalicylique et nullement celle de la cétone correspondante. Il est donc très vraisemblable que le bromure de magnésium-éthyle déshydrate l'amide en nitrile au début de la réaction.

Après quatre heures de chauffage, nous avons hydrolysé et extrait les produits à l'éther, comme à l'ordinaire. Nous avons obtenu 26 gr. de produit brut partiellement cristallisable et possédant une odeur dominante de nitrile.

Additionné d'un peu d'éther et refroidi, il dépose encore quel-

ques cristaux. La partie solide est constituée par de l'amide initiale non altérée pouvant être remise en œuvre ultérieurement. La partie liquide, soumise à la distillation, a fourni une fraction bouillant entre 128° et 135° sous 17 mm., constituée en majeure partie par l'orthométhoxypropionophénone. Celle-ci, rectifiée, bout à 132° sous 17 mm. La température de la vapeur monte ensuite rapidement à 215° (même pression) ; le produit qui distille alors n'est autre que l'amide initiale. On récupère au total 40 à 50 % d'amide inaltérée. Le rendement en cétone est de 40 %. Elle a été identifiée par son oxime (fondant à 84°), comparée elle-même à l'oxime de la même cétone, préparée par méthylation de l'orthohydroxypropionophénone, au moyen du sulfate de méthyle, en milieu alcalin.

Nous n'avons pas pu isoler de nitrile orthométhoxybenzoïque (P. E. indiqué dans la littérature : 140°/18 mm.).

§ 2. *Condensation avec la p-méthoxybenzamide (p-méthoxypropionophénone et son imine).* — $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ et $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{NH})-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons utilisé 55 gr. de bromure d'éthyle et 12 gr. de magnésium. Nous avons versé sur le dérivé organomagnésien une solution de 20 gr. de p-méthoxybenzamide dans 600 cm³ de benzène chaud.

La réaction se comporte à peu près comme dans le cas précédent. Le liquide reste homogène, même après six heures d'ébullition.

Nous avons hydrolysé cette fois le complexe au moyen d'un mélange de glace pilée et de chlorure d'ammonium. Nous avons décanté la couche benzénique, extrait trois fois la couche aqueuse à l'éther, séché et chassé au bain-marie les solutions étherée et benzénique, puis évaporé les dernières traces de benzène dans le vide. Le résidu brut, d'abord peu odorant, prend au bout de quelques heures une odeur fortement ammoniacale. Nous l'avons alors repris par l'éther et traité par l'acide chlorhydrique dilué au 1/5. La solution chlorhydrique décantée devenant rapidement trouble, nous l'avons extraite une fois encore à l'éther et versée aussitôt dans une solution refroidie de soude diluée, en quantité suffisante pour neutraliser l'acide chlorhydrique. Il se sépare alors une huile jaunâtre qu'on extrait à l'éther. La solution étherée, séchée sur le sulfate de magnésium et évaporée à froid, sous pression réduite, laisse un résidu qui se prend bientôt en masse.

Le solide, essoré rapidement entre des feuilles de papier filtre, fond vers 38°-40° par chauffage progressif et à 45°-46° par projection sur le bain de mercure. En tube bouché, ce solide abandonne spontanément de l'ammoniac, dont on perçoit très fortement l'odeur en débouchant le tube au bout de quelques heures. Chauffé avec de l'acide chlorhydrique dilué, il se décompose rapidement avec formation de paraméthoxypropionophénone et de chlorure d'ammonium. Tous ces caractères sont ceux d'une cétimine.

La partie neutre des produits de réaction est constituée par une petite quantité d'amide initiale et surtout par la p-méthoxypropionophénone, qui s'est formée avec un rendement de 70 %. (Dans un essai où nous avons employé un moins grand excès de bromure de magnésium éthylique, le rendement n'était que de 55 %.) Cette cétone bout à 138° sous 12 mm., comme l'ont trouvé Wallach et Pond (1). Régénérée de sa semicarbazone par action de l'acide chlorhydrique concentré et tiède, elle distille tout à fait incolore à 111-112° sous 2 mm. et fond à 29° ; elle est à peu près inodore. Abandonnée dans un flacon bouché, elle laisse suinter au bout de quelque temps un peu de liquide légèrement brunâtre et prend son habituelle odeur de fleur.

§ 3. *Condensation avec l'amide 3-4-5 triméthoxybenzoïque (triméthylgallique) (3-4-5 triméthoxypropionophénone et imine).* — $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ et $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2-\text{C}(\text{NH})-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons utilisé 144 gr. (4/3 de mol.) de bromure d'éthyle et 32 gr. de magnésium. Nous avons versé sur le dérivé organomagnésien une suspension de 90 gr. de triméthylgallamide (4/9 de mol.) dans 700 cm³ de benzène bouillant. Il se forme une bouillie blanche qu'on maintient à une vive ébullition pendant sept heures (température du liquide : 68°). Après une nuit de repos, on hydrolyse par la glace et le chlorure d'ammonium. L'amide non transformée précipite alors, mélangée à la magnésie incomplètement dissoute, et rend très pénible l'essorage des solutions aqueuse et benzénique. Pour opérer le plus rapidement possible et éviter l'hydrolyse de l'imine éventuellement présente, il est bon d'opérer de la manière suivante : on verse le mélange dans une ampoule à décantation placée au-dessus du dispositif d'essorage habituel. Lorsque les cou-

(1) WALLACH et POND, *Ber. d. chem. Gesells.*, **28** (1895), 2715.

ches aqueuse et benzénique commencent à se séparer (mêlées toutes deux de produits solides), on essore par petites fractions la couche inférieure sur un papier filtre mouillé d'eau. Lorsque le filtre commence à se colmater, on le lave avec un peu de solution concentrée de chlorure d'ammonium ; on peut alors continuer l'essorage et faire passer toute la solution aqueuse, puis toute la solution benzénique, sur le même filtre. Il est facile de les séparer ensuite par décantation. Le solide essoré (magnésie et amide) est agité une ou deux fois avec de l'éther, qui servira ensuite à extraire la solution aqueuse.

Les produits de la réaction sont donc répartis entre le solide essoré (30 gr. d'amide récupérée) et les solutions étherées et benzénique. Celles-ci, séchées sur le sulfate de magnésium et évaporées, laissent un résidu pesant brut 56 gr. Ce résidu, repris par l'éther et traité à -5° par l'acide chlorhydrique dilué glacé, cède à celui-ci 17 grammes d'imine de la 3-4-5 triméthoxypropionophénone ; la solution étherée contient 32 grammes de cétone. Le rendement total (cétone + imine) est de 50 % ; il augmente si l'on emploie un plus grand excès de bromure de magnésium éthylique. La cétone fond à 53° , comme l'indiquent Bogert et Isham (1).

Imine. — La solution chlorhydrique est traitée par une quantité suffisante de soude diluée refroidie. L'imine se sépare sous forme d'huile qu'on extrait à l'éther. Après évaporation de l'éther, on laisse l'imine plusieurs heures dans une glacière, où elle commence à cristalliser ; la prise en masse est totale lorsqu'on l'accélère par frottement avec une tige de verre. Les cristaux, essorés rapidement, fondent vers 47° - 48° par projection sur le bain de mercure. Par chauffage en solution acide, l'imine s'hydrolyse rapidement en cétone et sel d'ammonium.

On peut transformer directement l'imine en oxime en la traitant en solution dans l'alcool absolu par la quantité théorique de chlorhydrate d'hydroxylamine. Il se produit un fort échauffement et il se dépose aussitôt du chlorure d'ammonium. On évapore rapidement la solution et l'oxime cristallise par amorçage.

Oxime. — Nous l'avons préparée d'autre part de la manière habituelle (cf. chap. V). Elle reste plusieurs jours en surfusion si l'on ne dispose pas d'amorces cristallines. Elle fond à 85° - 86° .

(1) BOGERT et ISHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, **36** (), 520.

CHAPITRE II

ACTION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS MIXTES SUR LES N-DIETHYLAMIDES MONO ET POLYMETHOXYBENZOIQUES

§ 1. *Condensation du bromure de magnésium-éthyle avec la N-diéthylamide orthométhoxybenzoïque (orthométhoxypropiophénone).* — $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons utilisé 24 gr. de bromure d'éthyle et 5 gr. 3 de magnésium pour 21 gr. d'amide, soit 2,2 molécules de dérivé organomagnésien (théoriquement, une suffit) pour une molécule d'amide. L'amide est introduite en solution dans 120 gr. de benzène sec. Après cinq heures de chauffage à 50°, on hydrolyse avec de l'eau et un excès d'acide chlorhydrique ; on décante aussitôt la couche benzénique et on extrait trois fois les eaux à l'éther. Ces solutions étherobenzéniques contiennent les produits neutres de la réaction.

On alcalinise aussitôt fortement la solution aqueuse par la soude, puis on l'extrait à l'éther. La solution étherée, séchée et évaporée, laisse un résidu liquide pesant 4 gr. 5 dont les deux tiers distillent à 123°-124° sous 10 mm. et le reste vers 130° sous 10 mm. avec légère décomposition. La première fraction seule est soluble dans les acides dilués. La quantité de base isolée étant faible, nous n'avons pas poussé plus loin son étude. Par analogie avec le cas de l'isomère para (v. ci-dessous), on peut penser que cette base est le diéthylamino-3-(orthométhoxyphényl) 3-pentane.

La distillation des produits neutres nous a fourni 13 gr. 5 d'un liquide bouillant pur à 130°-131° sous 16 mm., qui est l'orthométhoxypropiophénone. En queue de distillation passe un peu d'amide inattaquée. Le rendement en cétone est donc de 84 % lorsqu'on emploie l'excès indiqué de bromure de magnésium-éthyle.

§ 2. *Condensation du bromure magnésium-éthyle avec la N-diéthylamide paraméthoxybenzoïque [p-méthoxypropionophénone et diéthylamino-3-(p-méthoxyphényl)-3-pentane].*



A. *Condensation dans l'éther.* — La condensation de l'amide avec un excès de bromure de magnésium-éthyle au sein de l'éther bouillant n'a donné qu'un faible rendement en produit brut (20 %). Celui-ci était constitué surtout par la cétone cherchée : la p-méthoxypropionophénone, mais possédait une odeur basique très nette. Ces faits nous ont fait soupçonner la formation de produits basiques ; c'est pourquoi nous avons été amené à opérer la condensation à température plus élevée et avec un plus grand excès de dérivé organomagnésien. On sait en effet que ces conditions favorisent la formation des bases dans les cas des diéthylamides grasses.

B. *Condensation dans le benzène.* — En condensant 50 gr. de diéthylamide p-méthoxybenzoïque avec 2,2 fois la quantité théorique de bromure de magnésium-éthyle, nous avons obtenu 12 gr. de cétone (soit 30 % de rendement) et 14 gr. de produits basiques bruts.

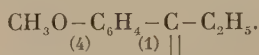
Etude du produit basique. — La base obtenue se décompose en partie au cours de chaque distillation. Son point d'ébullition paraît être voisin de 120° sous 3 mm. et 130-132° sous 10 mm.

Nous avons essayé d'évaporer la solution chlorhydrique de cette base, afin d'isoler le chlorhydrate et de la purifier. Mais, après quelques instants de séjour au bain-marie bouillant, il est apparu à la surface du liquide une huile abondante rougeâtre à odeur douce. La même décomposition en solution chlorhydrique se produit, à froid, en quelques semaines.

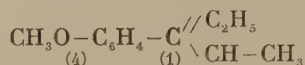
Après extraction à l'éther de cette huile, la solution aqueuse ne contenait presque plus de base primitive, mais une grande quantité de diéthylamine sous forme de chlorhydrate.

L'huile décantée et distillée bout à 117° sous 8 mm. et décolore instantanément une solution chloroformique de brome. C'est un produit éthylénique provenant de la désamination de la base. Si on l'oxyde par une solution à 5 % de permanganate de potassium, il se transforme en p-méthoxypropionophénone, que nous avons iden-

tifiée par son point de fusion et celui de sa semicarbazone. Le produit éthylénique contient donc le groupement



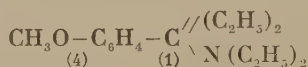
Sa synthèse, que nous avons effectuée d'autre part, montre qu'il a bien pour formule :



Klages (1) l'a déjà obtenu en faisant agir l'iodure de magnésium-éthyle sur l'anisate d'éthyle.

Connaissant les produits de décomposition : anisylpentène et diéthylamine, on en déduit la constitution de la base, dont on pouvait d'ailleurs prévoir la formation.

Cette base s'est donc bien formée selon le processus trouvé en série grasse et sa formule est la suivante :



C'est la seule base qui ait pris naissance dans la condensation magnésienne. En effet, les diverses fractions obtenues à la distillation du produit basique brut ne sont que des mélanges de ladite base avec l'anisylpentène qui provient de sa décomposition. (En queue de distillation passe un peu de N-diéthylamide initiale, entraînée à la faveur de sa solubilité dans les acides. solubilité que nous avons signalée déjà.)

Toutes les premières fractions, traitées séparément par l'acide chlorhydrique dilué et l'éther, cèdent au premier la même base et au solvant le même produit éthylénique. De plus, chaque fraction basique, traitée, en solution benzénique ou alcoolique, par une solution saturée à froid d'acide picrique dans le même solvant, dépose, instantanément ou presque, un picrate instable se décomposant à chaud avec des vitesses variables selon la température. Chauffés progressivement au bain de mercure, les différents échan-

(1) KLAGES, *Ber. d. chem. Gesells.*, **37** (1904), 3998.

tillons de picrate commencent à se décomposer vers 70°-80°. On ne peut observer de point de décomposition instantanée au-dessous de 110°-115°. Enfin, portés quelques instants en tube ouvert à 105°, ils se décomposent tous en picrate de diéthylamine et anisylpentène. On a donc affaire à un seul picrate et à une seule base.

Un essai de transformation en chloroplatinate a donné naissance en quelques heures à l'anisylpentène et au chloroplatinate de diéthylamine.

Dosage d'azote. — Nous avons utilisé l'instabilité du chlorhydrate du diéthylamino-3-(p-méthoxyphényl)-3-pentène pour y doser l'azote au moyen d'une destruction rappelant celle de Kjehldahl. Avant d'être pesée pour l'analyse, la base tertiaire a été dissoute dans l'acide chlorhydrique, reprécipitée aussitôt, puis extraite à l'éther et séchée dans le vide à froid.

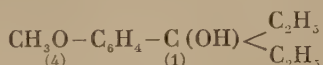
Nous avons chauffé 0 gr. 2352 de base, dans un ballon de pyrex sur lequel était placé un entonnoir, avec un excès d'acide chlorhydrique dilué. L'eau, en s'évaporant, entraîne le produit éthylénique au fur et à mesure de sa formation, tandis que la diéthylamide reste en solution chlorhydrique. Lorsque l'anisylpentène est complètement éliminé, on prolonge encore l'ébullition pendant cinq minutes, puis on refroidit et alcalinise le liquide au moyen d'un excès de soude. On distille ensuite lentement les deux tiers du liquide ; le distillat, qui contient toute la diéthylamine, est recueilli dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique N/10. A la fin de l'opération, il a fallu pour neutraliser la solution 1 cm³ 2 de soude N/20 (soit 0 cm³ 6 de soude N/10), donc 10 — 0,6 = 9 cm³ 4 de solution N/10 correspondent à 0 gr. 2352 de base. Trouvé N % = 5,59 ; calculé pour C₁₆H₂₇ON : N % = 5,62.

Synthèse du produit éthylénique. Son oxydation en cétone. — Nous avons préparé l'anisate d'éthyle selon la technique de Curtius et Melsbach (1) et nous en avons condensé 90 gr. (0,5 molécule) à 0° avec 1,5 molécule de bromure de magnésium-éthyle.

Après hydrolyse, par l'eau puis l'acide acétique, nous avons rectifié le produit de réaction. Il se compose de 72 gr. d'anisyl-

(1) CURTIUS et MELSBACK, *J. prakt. Chem.* [2], **81** (1910), 548.

pentène, bouillant à 117° sous 8 mm., et 14 gr. de l'alcool tertiaire correspondant, p-méthoxyphényl-diéthylcarbinol.



Ce dernier bout vers 120° sous 3 mm. avec légère déshydratation.

Pour oxyder le produit éthylénique, on le dissout dans dix fois son poids de benzène et on lui ajoute, en évitant tout échauffement, une fois et demie son poids de permanganate de potassium mis en solution aqueuse à 5 %. On agite de temps à autre jusqu'à décoloration de la solution aqueuse. On isole et on évapore la solution benzénique. La séparation de la cétone et du produit éthylénique ne peut se faire que par l'intermédiaire de la semicarbazone, car les points d'ébullition des deux liquides sont très voisins.

§ 3 et § 4. *Condensation du bromure de magnésium-éthyle avec les N-diéthylamides 3-4 diméthoxybenzoïque et 3-4-5 triméthoxybenzoïque (3-4 diméthoxypropiophénone et 3-4-5 triméthoxypropiophénone).* — $(\text{CH}_3\text{O})_2-\underset{(3-4)}{\text{C}_6\text{H}_3}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$ et $(\text{CH}_3\text{O})_3-\underset{(3-4-5)}{\text{C}_6\text{H}_2}-\underset{(1)}{\text{CO}}-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons effectué ces condensations comme celle du bromure de magnésium-éthyle avec la diéthylamide paraméthoxybenzoïque, c'est-à-dire en condensant deux molécules de dérivé organomagnésien avec une molécule d'amide en solution benzénique bouillante.

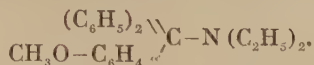
Nous avons obtenu ainsi, dans le premier cas, la 3-4 diméthoxypropiophénone avec un rendement de 70 %. Nous l'avons caractérisée par son point de fusion (58°) et celui de son oxime (63°-64°). Martegiani (1) indique les mêmes constantes. La deuxième condensation nous a fourni la 3-4-5 triméthoxypropiophénone avec un rendement de 80 %. Cette dernière cétone fond à 53°, comme l'indiquent Bogert et Isham (2). Son oxime, difficile à obtenir à l'état cristallisé, fond à 85°-86°.

Ces deux condensations nous ont fourni, à côté des cétones, de très petites quantités de produits basiques que nous n'avons pas étudiés.

(1) MARTEGIANI, *Gazz. chim. ital.*, **42** (II) (1912), 346.

(2) BOGERT et ISHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, **36** (), 525.

§ 5. *Condensation du bromure de magnésium-phényle avec la N-diéthylamide p-méthoxybenzoïque (p-méthoxytrityldiéthylaminométhane).*



Le dérivé organomagnésien est préparé avec 71 gr. de bromobenzène et 11 gr. de magnésium; on y introduit une solution benzénique anhydre contenant 31 gr. d'amide et on porte le mélange pendant trois heures à 55°. Le complexe magnésien est ensuite hydrolysé par la glace et le chlorure d'ammonium. On extrait la liqueur aqueuse plusieurs fois à l'éther. Le résidu total d'évaporation des solutions étherée et benzénique, qui pèse environ 50 gr., est traité à —12° par un excès d'acide chlorhydrique 2 N également refroidi : la solution chlorhydrique, qui contient les produits basiques, est épuisée à l'éther. La solution étherée, qui contient l'ensemble des produits non basiques, est agitée avec une solution normale de soude qui s'empare de 3 gr. de phénol (dû à l'oxydation d'un peu de Br-Mg-C₆H₅). Enfin, après avoir distillé l'éther, nous avons soumis les produits neutres à un entraînement à la vapeur d'eau, de façon à les débarrasser du diphényle formé. Aucune trace de cétone n'a accompagné le diphényle. La distillation du produit neutre non entraîné nous a donné encore un peu de diphényle, le reste étant constitué seulement par l'amide initiale.

Par contre, les produits basiques, passés en solution chlorhydrique et libérés aussitôt par un excès de soude, se sont formés avec un rendement de 22 % et pèsent 11 gr.

Etude du produit basique. — La partie basique, très visqueuse, distille à peu près entièrement à 177° sous 3 mm. La base donne un picrate qui ne présente aucun point de fusion instantané, même à 270° (bloc Maquenne), mais se décompose plus ou moins vite à 180-200°. Pour purifier la base, qui distille à la même température que le p-méthoxytritanol provenant de son hydrolyse, nous avons dû la purifier comme nous l'avions fait pour le diéthylamino-3-(p-méthoxyphényl)-3-pentane : dissolution dans l'acide chlorhydrique dilué, épuisement à l'éther de la solution chlorhydrique et libération immédiate de la base par addition de soude. La base, extraite à l'éther puis privée de solvant, a été desséchée

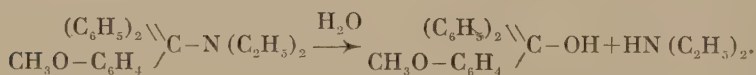
ensuite pendant plusieurs jours dans le vide sulfurique. Nous avons établi la structure de cette base en utilisant la propriété qu'elle possède de se scinder quantitativement, en solution chlorhydrique, en diéthylamine et p-méthoxytritanol (PF brut : 58°). Ce dernier corps a été identifié par son double point de fusion (1) : 60° et 84° et ses propriétés oxydantes vis-à-vis de l'acide formique.

On chauffe 2 gr. de base avec un excès d'acide chlorhydrique 2 N pendant deux heures à 95°. Au refroidissement, il apparaît un précipité de p-méthoxytritanol qu'on essore à basse température. Il pèse 1 gr. 65. Dans la solution chlorhydrique, on trouve 0 gr. 46 de diéthylamine (isolée en distillant la solution préalablement alcalinisée).

Ces résultats montrent que la base ainsi hydrolysée est bien le p-méthoxytrityl-diéthylaminométhane dont on pouvoit prévoir la formation. En effet, la réaction qui lui donne naissance est comparable à celle qu'a effectuée Busch (*loc. cit.*) en condensant le bromure de magnésium-phényle avec la N-éthyl-benzanilide.



De plus, la base de Busch et la nôtre subissent toutes deux une hydrolyse dont le mécanisme est absolument comparable. La réaction d'hydrolyse du p-méthoxytrityldiéthylaminométhane est la suivante :



(1) KOVACHE, *Ann. Chim. et Phys.* [9], **10** (1918), 200.

QUATRIEME PARTIE

ESSAIS DE PASSAGE DES CETONES METHOXYLEES

AUX CETONES HYDROXYLEES

En préparant les cétones mono et polyméthoxylées, notre intention était de revenir aux cétones mono ou polyhydroxylées par déméthylation. Nous espérons mettre ainsi au point une méthode de préparation de cétones possédant des groupements phénoliques en position connue sur le noyau.

Nous avons essayé d'appliquer à la 3-4-5 triméthoxypropionophénone deux méthodes de déméthylation : traitement au chlorure d'aluminium, selon le procédé d'Auwers (1), et scission par action de l'acide bromhydrique à différentes concentrations.

Tous ces essais nous ont conduit à un même produit de déméthylation incomplète possédant une seule fonction phénolique et deux groupements méthoxylés. Une déméthylation plus énergique, selon le procédé de Béhal et Choay (2), par l'acide bromhydrique saturé, ne nous a donné que des produits colorés amorphes dont nous n'avons pas pu retirer de composés définis.

En général, les déméthylations de phénols sont assez aisées.

Les corps condensés que nous avons trouvés sont vraisemblablement formés par un mécanisme analogue à celui qui donne naissance aux produits obtenus par Fabinyi et Széki (3) par condensation en milieu acétique d'une cétone (acétone, par exemple) et d'un pyrophénol (pyrogallol).

§ 1. *Traitement de la 3-4-5-triméthoxypropionophénone par le chlorure d'aluminium.* — K. Auwers a préparé plusieurs hydroxy-

(1) AUWERS, *Ber. d. chem. Gesells.*, **36** (IV) (1903), 3890-3893.

(2) BÉHAL et CHOAY, *Bull. Soc. Chim.* [3], **IX** (1893), 143.

(3) FABINYI et SZÉKI, *Ber. d. chem. Gesells.*, **38** (1905), 3527-3530.

phénylcétone par déméthylation des méthoxyphénylcétone correspondantes au moyen du chlorure d'aluminium, au sein du sulfure de carbone.

Nous avons fait un essai de déméthylation dans des conditions analogues : 3 gr. de cétone, dissoutes dans 10 gr. de sulfure de carbone, ont été additionnées de 1 gr. 5 de chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé. Il s'est produit aussitôt un léger échauffement avec apparition d'une résine brune adhérant au fond du ballon. Après une heure de chauffage au bain-marie, la résine a pris une teinte rouge, ainsi que la solution sulfocarbonique. On traite le tout par un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique. Il apparaît une petite quantité d'un précipité grisâtre que l'on essore. On extrait ensuite la liqueur aqueuse, à plusieurs reprises, avec de l'éther, puis avec de l'alcool isobutylique. Le dernier solvant n'entraîne qu'une quantité insignifiante d'un produit fortement coloré. La solution éthérée, évaporée, laisse un résidu pesant 2 gr. 5 qui est la cétone primitive inaltérée. Le précipité gris, isolé précédemment, est soluble dans la soude diluée ; il reprécipite par addition d'acide sulfurique. Il fond alors vers 107° par chauffage progressif ; il est très peu soluble dans l'éther. Sa solution dans les alcalis ne se colore pas sensiblement à l'air ; il ne s'agit donc probablement pas d'un produit triphénolique. Nous retrouverons ce produit au cours des paragraphes suivants et nous décrirons alors l'étude que nous en avons faite.

§ 2. *Déméthylation à 60° par l'acide bromhydrique saturé.* — Nous avons suivi le mode opératoire indiqué par Béhal et Choay (*loc. cit.*) pour le gaïacol.

On dissout 11 gr. 5 de cétone dans 150 cm³ d'acide bromhydrique à 64 % et on chauffe doucement le ballon au moyen d'une petite flamme. Le liquide prend rapidement une coloration bleu indigo qui vire ensuite au noir violacé. On recueille, dans un récipient à —5°, le bromure de méthyle dégagé. Lorsqu'il ne se dégage plus de bromure de méthyle, on laisse refroidir la liqueur bromhydrique et on neutralise la presque totalité de l'acide au moyen de soude diluée, en refroidissant. La solution devient rouge et laisse déposer des filaments noirs, visqueux et incristallisables, qu'on isole par filtration ; leur poids est de 2 gr.

La solution aqueuse, extraite un grand nombre de fois à l'éther, cède à celui-ci 8 gr. 5 d'un produit noirâtre qui, par dessiccation,

prend l'aspect d'une poudre amorphe brune. Ce produit amorphe est soluble dans la soude et dans l'alcool à chaud, mais on ne peut l'obtenir à l'état cristallisé à partir de ses solutions. Nous avons essayé de l'acétyler au moyen de l'anhydride acétique bouillant. Le corps obtenu est également brun et amorphe et libère de l'acide acétique lorsqu'on le traite par la soude. Aucun de ces deux produits ne donne d'oxime ni de semicarbazone cristallisable. Nous n'avons pas poursuivi son étude.

§ 3. *Déméthylations par l'acide bromhydrique ou chlorhydrique à différents titres.* — Nous avons effectué plusieurs essais de déméthylation, à différentes températures, en chauffant la cétone en présence d'un grand excès d'hydracide en solution aqueuse.

Graebe et Martz (1), en déméthylant l'acide triméthylgallique, soit par l'acide chlorhydrique concentré, soit par l'acide bromhydrique à 48 % à la température du bain-marie bouillant, ont obtenu l'acide syringique (3-5-diméthoxy-4-hydroxybenzoïque) sans produits de déméthylation plus poussée.

Pour tenter de déméthyliser la 3-4-5 triméthoxypropionophénone, nous avons opéré avec l'acide bromhydrique à 20 % à l'ébullition, avec l'acide bromhydrique à 48 % au bain-marie à 40°, avec l'acide bromhydrique à 64 % à température ordinaire (dans ce cas, le traitement a été prolongé pendant une semaine), enfin avec l'acide chlorhydrique en vase ouvert à 100°.

Dans tous les cas, nous avons obtenu :

- 1° Du produit initial, inaltéré ;
- 2° Un solide dont le point de fusion est compris entre 100° et 110°, soluble dans les alcalis ;
- 3° Une très faible quantité d'un corps fondant à 134°-135°, également soluble dans les alcalis ;
- 4° Une résine rougeâtre, soluble dans les alcalis.

Seul un traitement ménagé, c'est-à-dire un chauffage de trois heures à 40° avec l'acide bromhydrique à 20 %, ou bien avec l'acide chlorhydrique concentré, permet d'obtenir, avec un rendement de 20 à 30 %, le produit (F. 100°-110°) facile à purifier.

(1) GRAEBE et MARTZ, *Ann. Chem. und Pharm.*, **340** (1905), 220.

Ce rendement n'a pu être dépassé. On récupère, dans ce cas, à peu près 40 % de la cétone initiale. Un traitement plus énergique provoque une résinification abondante et la cétone primitive est récupérée en faible quantité seulement.

§ 4. *Déméthylation par l'acide bromhydrique à 30 % en solution hydroacétique.* — Le mélange de cétone (4 gr.) avec un excès d'acide bromhydrique aqueux à 64 % (4 gr.), dilué de deux fois son poids d'acide acétique, est homogène. Nous avons chauffé ce mélange au bain-marie à 85° pendant deux heures et demie. Le produit de la réaction est isolé comme nous le décrivons ci-dessous, après évaporation des acides acétique et bromhydrique dans le vide. On obtient 15 % de produit déméthylé identique au produit précédemment cité et 60 % de produit récupéré ; le reste est résinifié.

Etude du produit fondant vers 100°. — Le contenu du ballon où l'on a affectué la déméthylation est additionné d'eau et d'éther. On filtre les deux solutions pour en séparer la résine rouge qui précipite. On réunit à nouveau les deux liqueurs et on alcalinise nettement la solution aqueuse ; les deux liquides sont alors très fortement colorés en rouge-brun. On décante la couche éthérée qui contient la cétone non déméthylée et on extrait une fois la solution alcaline avec un peu d'éther. On ajoute alors à celle-ci de l'acide chlorhydrique dilué, par petites fractions. On filtre chaque fois les précipités formés. On obtient alors trois séries successives de précipités. La fraction A, séparée tout d'abord, paraît amorphe, mais contient une faible quantité d'un produit, fondant à 134°, susceptible d'être isolé à l'état pur.

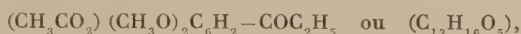
La fraction B, la plus importante, fond vers 90°. On sépare ensuite une série de précipités noirs, non purifiables. Si l'on ne fractionnait pas la précipitation, il serait impossible d'obtenir le produit B à l'état pur.

Le produit principal B peut être purifié par cristallisation dans l'alcool ou, mieux, par l'intermédiaire de son dérivé acétylé. Le hasard nous a amené à le purifier par l'intermédiaire de son sel de magnésium, méthode qui serait susceptible de généralisation et que nous verrons plus loin.

Le produit B fond, hydraté, à 99-100° et anhydre à 107°. Il ne donne pas de coloration intense avec le chlorure ferrique. Son

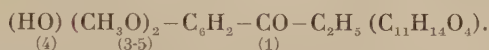
oxime fond à 117° et son dérivé acétylé fond à 110-112°. L'analyse de ce dérivé montre qu'un seul groupement acétylé a été fixé.

Dosage d'acétyle. — 0 gr. 6157 sont dissous au BM dans 18 cm³ de soude N/2. La neutralisation en présence de phtaléine nécessite 13 cm³ d'acide chlorhydrique N/2. Soude utilisée : 2,5 millièmes de molécule. Calculé pour un produit mono-acétylé :



poids moléculaire = 252. Trouvé : 246.

Le produit de déméthylation fondant à 107° est donc monohydroxylé. C'est une monohydroxy-diméthoxy-propiophénone. Si on tient compte des résultats de la déméthylation de l'acide triméthylgallique effectuée par Graebe et Martz (*loc. cit.*), il est probable qu'on a affaire au corps :



Sel de magnésium. — Nous avons essayé de doser le nombre de groupements acétyles du dérivé acétylé en saponifiant celui-ci par l'eau bouillante en présence de magnésie en excès, comme l'avait fait H. Schiff (1) pour l'acide triacétylgallique. Nous espérons, en dosant le magnésium passé en solution sous forme d'acétate, déduire du chiffre obtenu la quantité d'acide acétique libéré. Or, après filtration de l'excès de magnésie, la liqueur traitée par le chlorure d'ammonium laisse déposer (avant l'addition d'ammoniaque et de phosphate de sodium) des cristaux assez abondants. Ces cristaux sont constitués par le produit monohydroxylé B, très pur et incolore, qui était passé en solution aqueuse à l'état de sel phénolique de magnésium. Le dosage de magnésium par ce procédé perd alors toute signification. D'autre part, la masse de magnésie filtrée précédemment a été reprise par l'alcool bouillant. La liqueur alcoolique filtrée laisse déposer, par refroidissement, un produit cristallin, incolore, fondant vers 235°, et se décomposant au rouge en laissant un résidu de magnésie. Il est soluble dans l'eau ; sa solution aqueuse, traitée par le chlorure d'ammonium ou l'acide chlorhydrique, laisse déposer de la cétone-phénol

(1) SCHIFF, *Ann. Chem. und Pharm.*, **163** (1872), 211.

très pure. Il s'agit donc vraisemblablement d'un sel phénolique de magnésium, de la monohydroxypropionophénone.

Nous avons utilisé par la suite cette formation de sel magnésien pour purifier la cétone déméthylée ; la fraction B du produit brut de déméthylation est traitée par l'eau bouillante en présence de magnésie.

On filtre la liqueur et on précipite la cétone-phénol de sa solution magnésienne au moyen d'un acide dilué. On obtient ainsi la cétone-phénol pure, beaucoup plus facilement que par cristallisation dans un solvant.

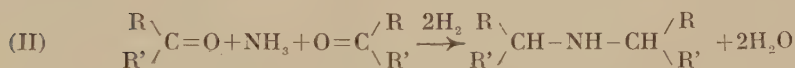
Nous avons également traité la fraction A par le même procédé ; nous avons pu isoler un corps cristallisé incolore fondant à 134°-135°. Il s'agit probablement d'un produit de déméthylation plus poussée, mais il s'est formé en trop faible quantité pour que nous puissions l'étudier.

CINQUIEME PARTIE

PREPARATION D'AMINES-PHENOLS PAR HYDROGENATION EN PRESENCE D'AMMONIAC OU DE MONOETHYLAMINE DES CETONES-PHENOLS OU PAR REDUCTION DE LEURS OXIMES

Généralités.

Mignonac (1) a signalé que la réduction de diverses aldéhydes ou cétones en solution alcoolique ammoniacale, au moyen de l'hydrogène en présence de nickel réduit, donne naissance à des amines primaires souvent accompagnées d'amines secondaires. Ces amines se forment selon les schémas suivants :



(R' peut représenter un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou aryle.)

Cette réaction qui, en série aliphatique, peut constituer un mode de préparation des amines, n'a donné, appliquée à l'acétophénone ou à la propiophénone, que des rendements de 25 à 35 %. L'absorption d'hydrogène est alors plus lente.

Nous nous sommes proposé d'appliquer cette réaction, avec les modifications opératoires précisées ci-dessous, à quelques-unes des cétones préparées au cours de nos recherches.

La réduction catalytique a été effectuée sous une surpression

(1) MIGNONAC, *Bull. Soc. Chim.* [4], **29** (1921), 129 et [4], **30** (1921), 425.

de un mètre d'eau à l'aide du nickel Raney commercial, utilisé en quantité un peu inférieure ou égale à celle de la substance à réduire. On sait que, pour ce catalyseur, la vitesse d'hydrogénation est fonction du poids de métal employé, sans qu'il y ait toutefois proportionnalité entre ces deux grandeurs.

Pour les mesures comparatives de vitesse d'absorption, effectuées sur un gramme de substance, nous avons toujours employé deux grammes de nickel.

Dans le cas des réductions en milieu aqueux, nous nous sommes contentés de laver deux fois le nickel à l'eau distillée, par décantation, avant d'y ajouter la solution aqueuse à traiter. Pour les réductions dans l'alcool, le catalyseur a été lavé à deux ou trois reprises avec de l'alcool absolu, en évitant de laisser le nickel se dessécher entre temps. Nous l'avons aussitôt recouvert du mélange à réduire.

Au lieu de mettre la cétone en présence de la quantité théorique d'ammoniaque, comme le faisait Mignonac, nous avons toujours employé au moins trois molécules de cette base pour une de cétone ; de cette manière, les produits basiques, lorsque nous en avons obtenu, étaient constitués seulement par des amines primaires. La comparaison des équations (I) et (II) montre, en effet, que l'excès de cétones semble favoriser la formation de bases secondaires.

Lorsque les cétones possédaient une fonction phénolique libre, nous avons, en général, utilisé leur solubilité dans les alcalis et nous avons effectué la réduction au sein d'un excès de potasse normale et d'ammoniaque aqueuse commerciale. Dans le cas des cétones méthoxylées, nous avons employé une solution saturée de gaz ammosiac dans l'alcool méthylique (ce gaz y est plus soluble que dans l'alcool éthylique) ; nous ajoutions dans certains cas un peu de lessive de soude commerciale pour la raison que nous indiquons plus loin, mais souvent sans réussir, de ce fait, à accélérer l'absorption de l'hydrogène.

Il nous a paru intéressant de faire tout d'abord deux essais comparatifs, dans les mêmes conditions, l'un avec l'acétophone, l'autre avec la benzylméthylcétone, afin de connaître l'influence

que pouvait avoir, sur la marche de la réduction, le rapprochement du groupement carbonyle et du noyau benzénique. La transformation de la benzylméthylcétone en α -benzyl-éthylamine s'effectue intégralement et rapidement. Par contre, la réduction de l'acétophone conduit à deux produits : l' α -phényl-éthylamine et l'alcool correspondant, le phényl-méthyl-carbinol. De plus, la réduction s'est arrêtée à moitié chemin, après un ralentissement de plus en plus marqué, malgré l'addition d'une nouvelle quantité de catalyseur.

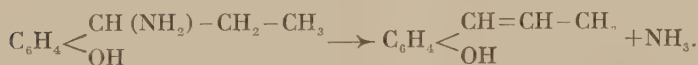
Le bilan de l'opération s'établit ainsi : amine, 15 % ; alcool secondaire, 40 % ; cétone initiale, 45 %.

La réduction dans l'alcool ammoniacal des cétones ortho- et para-méthoxylées se conduit comme celle de l'acétophénone, mais elle est encore beaucoup plus lente et donne naissance à une quantité plus faible de base et plus forte d'alcool secondaire.

Quant aux réductions en milieu ammoniacal des cétones hydroxylées, elles présentent des particularités curieuses, tant par leurs vitesses que par le caractère d'instabilité des aminophénols obtenus.

C'est ainsi que la réduction de l'orthohydroxypropionophénone en solution aqueuse ou alcoolique, en présence d'ammoniac et de potasse en excès, fournit l'amine attendue : α -(orthohydroxyphényl) propylamine avec un rendement à peu près théorique. La vitesse d'absorption est sensiblement la même que pour la benzylméthylcétone.

La base formée se décompose déjà à des températures inférieures à 100° en ammoniac et orthopropénylphénol :



L'isomère para-hydroxylé subit la même décomposition.

La cétone méta-hydroxylée, réduite en présence d'ammoniaque aqueuse dans les mêmes conditions, se transforme rapidement et intégralement en l'alcool correspondant : méta-hydroxyphényl-éthyl-carbinol, tandis que l'isomère para-hydroxylé n'absorbe l'hydrogène qu'avec une extrême lenteur pour rester inerte après fixation de 15 % de la quantité théorique de ce gaz. Dans ce dernier cas, le platine du nickel selon les indications de MM. Delé-

pine et Horeau (1) a permis seulement de doubler la quantité d'hydrogène fixé, sans augmenter beaucoup la vitesse d'absorption.

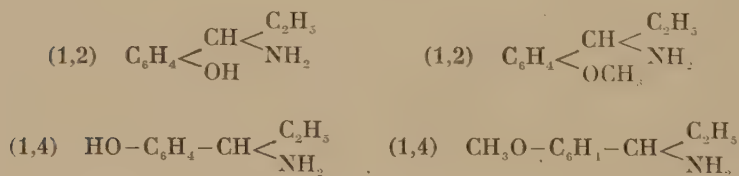
Les produits de la réaction se répartissent ainsi : amine, traces ; alcool secondaire, 12 % ; cétone initiale, 85 %.

Les courbes d'hydrogénation sont représentées au tableau I, chapitre IV.

Nous avons eu d'autre part la curiosité d'étudier les vitesses d'hydrogénation normale (c'est-à-dire sans ammoniacque) des trois cétones hydroxylées dans des conditions comparables, avec un excès de potasse qui accélère notablement la réduction au moyen du nickel Raney (Delépine, *loc. cit.*). Les courbes de vitesse montrent que l'ammoniacque ralentit notablement l'hydrogénation. (Tab. I, chap. IV.)

Remarque. — L'accélération due à la potasse, dans les hydrogénations au moyen du nickel Raney se fait également sentir sur la réduction en présence d'ammoniacque des cétones hydroxylées. C'est pourquoi nous avons toujours opéré avec un excès de potasse. Par contre, les cétones méthoxylées se réduisent aussi difficilement en présence qu'en l'absence de potasse lorsqu'elles se trouvent en milieu très ammoniacal.

Pour comparer la stabilité des aminophénols de cette série, nous avons préparé les quatre amines suivantes :



La dernière seule était déjà décrite.

Pour obtenir la première, la méthode catalytique est de beaucoup préférable, à cause de l'instabilité de l'amine formée, qui se décomposerait au cours d'une réaction plus brutale. Les trois dernières ont été préparées par réduction des oximes correspondantes au moyen du sodium et de l'alcool. (Chap. V.)

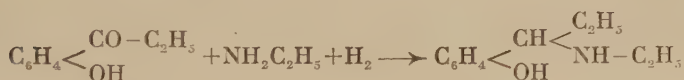
Seules les deux amines possédant des fonctions phénoliques

(1) DELÉPINE et HOREAU, C. R. Ac. Sc., **201** (1935), 1301 et **202** (1936), 995.

libres présentent l'instabilité curieuse que nous venons de signaler ; les amines méthoxylées sur le noyau sont tout aussi stables que les amines aromatiques à noyau non substitué du type benzylamine.

Enfin, étant donné que la cétone orthohydroxylée se laissait facilement transformer en l'amine primaire correspondante par réduction en présence d'ammoniaque, nous avons essayé d'étendre cette réaction au cas des amines N-substituées.

En remplaçant, toutes conditions égales d'ailleurs, l'ammoniaque par une solution aqueuse de monoéthylamine, nous avons obtenu la base secondaire prévisible, avec un rendement de 60 %, formée selon le schéma suivant :



Si l'on remplace l'alcool ammoniacal par l'aniline en solution alcoolique, la réduction se fait très rapidement, mais en donnant naissance à l'alcool secondaire seul, sans faire entrer en jeu l'aniline présente.

CHAPITRE PREMIER

ESSAIS DE REDUCTION EN MILIEU AMMONIACAL DE QUELQUES CETONES AROMATIQUES NON METHOXYLEES

§ 1. *Réduction de la benzyl-méthyl-cétone* (α -benzyl-éthylamine). — $C_9H_{13}N$.

A. — Nous avons mis en présence 6 gr. 7 (soit 1/20 de mol.) de cétone, 25 cm³ d'alcool méthylique ammoniacal (solution deux fois normale) et 7 gr. 5 environ de nickel. La vitesse d'absorption est de 250 cm³ par heure et décroît ensuite un peu ; elle s'annule après une douzaine d'heures, lorsque le volume théorique d'hydrogène a été absorbé. L'alcool a été chassé dans le vide après séparation du nickel. Le résidu est constitué par l' α -benzyl-éthylamine, bouillant à 90° sous 20 mm., formée en quantité presque théorique ; il contient seulement quelques centigrammes de produit non basique. Holroyde Hey (1) a préparé cette amine en réduisant l'oxime de la benzyl-méthyl-cétone par l'amalgame de sodium et l'acide acétique.

Dosage alcalimétrique (dans l'alcool en présence d'hélianthine). — Subs. : 0 gr. 1510 ; HCl, N/10 : 11 cm³ 2 ; poids moléculaire calculé pour $C_9H_{13}N$: 135 ; trouvé : 134,8.

Dérivé benzoylé. — 1 gr. de base émulsionné avec 7 cm³ de soude normale a été additionné de 1 gr. de chlorure de benzoyle. Il se forme presque immédiatement un précipité cristallin de dérivé benzoylé. Celui-ci, lavé avec de la soude diluée, puis recristallisé dans l'alcool, fond à 128°.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 2514 ; HCl, N/10 : 10 cm³ 4 ; calc. p. $C_{16}H_{17}ON$: N % = 5,85 ; tr. : N % = 5,79.

(1) HOLROYDE HEY, *J. Chem. Soc. London*, 1930, 18-21.

B. — Nous avons répété l'expérience en ajoutant, cette fois, 0,5 cm³ de lessive de soude et en doublant la proportion d'alcool ammoniacal. La vitesse d'absorption est alors inférieure, malgré l'addition de soude. Ce fait est probablement dû à la présence d'un excès d'ammoniac, car nous l'avons observé dans tous les cas où l'ammoniac est en excès.

§ 2. *Réduction de l'acétophénone (α -phényl-éthylamine).* — C₈H₁₁N. Nous avons mis en présence 6 gr. de cétone, 15 gr. d'alcool méthylique ammoniacal 7N, 6 gr. de nickel et 0,3 cm³ de lessive de soude.

(Volume d'hydrogène théoriquement nécessaire : 1.120 cm³.)

L'absorption d'hydrogène est assez lente (100 cm³/heure) et s'arrête au bout de cinq heures pour un volume de 300 cm³. Après addition de 3 gr. de nickel neuf, la réduction reprend, pour cesser pratiquement au bout de trois heures. On arrive péniblement à faire absorber 700 cm³ environ d'hydrogène.

Après avoir filtré et évaporé la solution, on traite le résidu par l'acide chlorhydrique 2N refroidi et l'éther. La partie basique brute, isolée de sa solution chlorhydrique, pèse 0 gr. 9. C'est de l' α -phényl-éthylamine. Son dérivé benzoylé fond à 120°, comme l'indiquent Kann et Tafel (1). La partie neutre est traitée par la semicarbazide libre, afin de séparer la cétone non réduite. Le produit non combiné à la semicarbazide est constitué par du phényl-méthyl-carbinol et pèse 2 gr. 4 environ. La moitié de la cétone mise en jeu se retrouve à l'état de semicarbazone. La phényluréthane de l'alcool secondaire obtenu fond à 92°, comme l'indiquent St. Pfau et Plattner (2).

§ 3. *Essai de réduction de l'orthométhoxypropiophénone.* — 1 gr. de cétone dissous dans 4 gr. d'alcool méthylique ammoniacal 7N absorbe, en présence de 2 gr de nickel et d'un peu de soude, 65 cm³ en quatre heures. (Théorie : 150 cm³.)

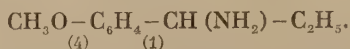
Au cours d'un autre essai dans les mêmes conditions, mais en l'absence de soude, 4 gr. de cétone ont absorbé 80 cm³ en sept heures. (Théorie : 600 cm³.) La courbe indiquant les volumes

(1) KANN et TAFEL, *Ber. d. chem. Gesells.*, **27** (1894), 2308.

(2) St. PFAU et PLATTNER, *Helv. Chim. Acta*, **15** (1932), 1250-1267.

d'hydrogène absorbé en fonction du temps se superpose à celle qu'on peut tracer lorsqu'on soumet l'isomère para au même traitement.

§ 4. *Essais de réduction de la para-méthoxypropionophénone : α -(paraméthoxyphényl)-propylamine.*



L'absorption, comme il vient d'être dit, se poursuit avec une extrême lenteur, même lorsqu'on opère avec une cétone très pure et avec une grande quantité de nickel, éventuellement renouvelée, ou enfin avec du nickel platiné, en présence ou en l'absence de soude.

Un essai effectué sur 7 gr. de cétone conduit, après vingt heures, à une absorption de 200 cm³. (Théorie : 1.000 cm³.)

Avec 5 gr. de nickel platiné et en présence de soude, 5 gr. de cétone absorbent très lentement 380 cm³ d'hydrogène (au lieu de 680) en dix-huit heures. Après un départ un peu plus rapide que précédemment, la courbe de vitesse devient parallèle à la précédente au bout de deux heures. On obtient environ 0 gr. 2 de la base attendue ; elle a été identifiée à l'aide de son dérivé benzoylé à l' α -paraméthoxyphénylpropylamine préparée d'autre part. (Chap. V, § 3.) La partie neutre est constituée par la cétone primitive mélangée de paraméthoxyphényl-éthyl-carbinol provenant de sa réduction. On les sépare au moyen de la semicarbazide. L'alcool secondaire a été identifié par sa phényluréthane (F : 72-74°) déjà signalée par Klages (1).

(1) KLAGES, *Ber. d. chem. Gesells.*, **38** (1905), 912.

CHAPITRE II

REDUCTION EN MILIEU AMMONIACAL DES TROIS CETONES MONOHYDROXYLEES

§ 1. *Réduction de l'orthohydroxypropionophénone : α -(orthohydroxyphényl)-propylamine.* — $\text{HO}-\underset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CH}}(\text{NH}_2)-\text{C}_2\text{H}_5$.

1^{er} *essai* (en milieu alcoolique). — Nous avons mélangé 7 gr. 5 de cétone (1/20 de molécule) et 30 gr. d'alcool méthylique ammoniacal. Nous avons versé cette solution sur 10 gr. de nickel lavé à l'alcool et nous y avons ajouté 5,5 cm³ de lessive de soude (5 cm³ correspondent à l'acidité de l'hydrogène phénolique). L'absorption d'hydrogène est accélérée légèrement lorsqu'on chauffe le récipient au moyen d'une petite flamme. Il est nécessaire, cependant, de ne pas trop élever la température du liquide, car l'ammoniaque risquerait de se dégager de sa solution et d'envahir le réservoir d'hydrogène.

Les quantités successives d'hydrogène absorbées, mesurées toutes les 30 minutes, sont les suivantes : 250 cm³, 150 cm³, 125 cm³, 75 cm³, 70 cm³, etc.

L'absorption de la quantité théorique d'hydrogène demande un peu plus de dix-neuf heures.

Au début de l'opération, le mélange formait une pâte brune hétérogène. Au fur et à mesure de la réduction, elle a fait place à une liqueur homogène verdâtre surnageant le catalyseur. Après filtration du liquide, on neutralise exactement, au moyen d'acide chlorhydrique normal, la soude qu'on avait ajoutée et on chasse l'ammoniaque et l'alcool au bain-marie dans le vide. La liqueur aqueuse, qui reste après évaporation de l'alcool, contient en suspension un faible précipité gélatineux d'oxyde de nickel hydraté qu'on isole par filtration. On acidifie la liqueur avec une quan-

tité connue d'acide chlorhydrique normal, suffisante pour transformer la base en chlorhydrate. On extrait à l'éther les produits non basiques. Ceux-ci pèsent 0 gr. 3 environ. On neutralise alors *exactement* par la soude l'acide chlorhydrique ajouté en dernier lieu ; la base est alors en liberté, mais reste dissoute dans l'eau. Pour l'isoler, il est nécessaire d'épuiser la liqueur aqueuse un grand nombre de fois à l'éther. La solution éthérée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à 40°, puis dans le vide, laisse un résidu pesant 6 gr. 5. Il possède une odeur basique et absorbe rapidement l'anhydride carbonique de l'atmosphère.

2° *essai* (en milieu aqueux). — On dissout 7 gr. 5 de cétone dans 65 cm³ de potasse normale et on verse cette solution sur 5 gr. de nickel actif lavé à l'eau. On ajoute 20 cm³ d'ammoniaque du commerce et on soumet le mélange à l'hydrogénation sans chauffage. Au bout de dix-huit heures, l'absorption s'arrête à peu près au volume théorique (1.200 cm³ environ), malgré une nouvelle addition de nickel. Il est à remarquer, dans cet essai en milieu aqueux, que, si la vitesse d'hydrogénation est à peu près la même qu'en milieu alcoolique, il a suffi d'une proportion de nickel plus faible que précédemment.

A la fin de l'hydrogénation, le liquide brun qui s'était formé au début a fait place à un liquide limpide verdâtre contenant des traces de nickel.

Pour faciliter la filtration du catalyseur, on additionne le liquide de la quantité d'acide chlorhydrique juste nécessaire pour neutraliser la potasse. Après filtration, il est avantageux de concentrer la solution dans le vide à 30-40° pour chasser l'ammoniaque en excès. On isole la base comme précédemment. Celle-ci pèse 6 gr. 5.

3° *essai* (sur 1 gr. de cétone ; comparaison avec les isomères méta et para). — 1 gr. de cétone en solution dans 12 cm³ de potasse normale et 5 cm³ d'ammoniaque commerciale, en présence de 2 gr. de nickel, absorbe en moyenne 40 cm³ d'hydrogène par heure. (Voir les courbes à la fin du chapitre.)

Etude de la base. — Nous avons essayé sans succès de distiller la base obtenue au cours de ces opérations sous le vide de la trompe à mercure. Dès que la température du liquide a atteint 100°, il se dégage des vapeurs non condensables qui élèvent la pression vers 12 mm., en même temps qu'il distille un liquide

entre 118° et 133°. Le résidu de distillation est une résine abondante d'odeur phénolique et ammoniacale. Le liquide distillé est presque entièrement insoluble dans les solutions acides et se dissout totalement dans les solutions alcalines. Il ne contient que très peu de base, qu'on isole par traitement à l'acide chlorhydrique dilué. Le produit neutre bout à 90° sous 4 mm. et cristallise en longues aiguilles par refroidissement au-dessous de 0°. Son point de fusion est 35° ; il possède une forte odeur phénolique sucrée et persistante rappelant celle du gâïacol. Les propriétés ainsi que l'origine de ce corps montrent qu'il s'agit de l'orthopropénylphénol. Il se forme également lorsqu'on essaye d'entraîner l'amine à la vapeur d'eau ou lorsqu'on abandonne pendant quelque temps son chlorhydrate, en solution aqueuse.

Pour vérifier la constitution de la base, nous avons analysé ses dérivés solides, plus faciles à obtenir à l'état de pureté.

Chlorhydrate. — En faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution de l'amine brute dans l'éther anhydre, on obtient un magma visqueux qui se sépare de l'éther. On l'isole et on le reprend par une petite quantité d'alcool absolu. La solution alcoolique, traitée par un peu d'éther anhydre jusqu'à début de trouble et refroidie à 0° dans une fiole bouchée, laisse déposer au bout d'une heure un peu de chlorhydrate sous forme de poudre cristalline qui adhère au fond de la fiole. On décante le liquide dans une seconde fiole sèche. Une nouvelle addition d'éther anhydre, froid, provoque l'apparition d'un précipité plus pur qu'on peut essorer facilement dans un courant d'air sec, puis analyser. Ce chlorhydrate est un peu hygroscopique.

Dosage de chlore (Volhardt). — Subs. : 0 gr. 1990 ; $\text{NO}_3 \text{Ag N}/10$: 12 cm^3 ; $\text{SCNNH}_4 \text{N}/10$: 1 cm^3 35 ; calc. p. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$, HCl : $\text{Cl} \% = 18,93$; tr. : $\text{Cl} \% = 18,64$.

Dérivé dibenzoylé. — Une solution de 1 gr. 5 de chlorhydrate dans 2 cm^3 d'eau est refroidie à 0° et additionnée de 12 cm^3 de soude 2N (soit trois mol. pour une mol. de chlorhydrate), puis de 10 cm^3 d'acétone. On ajoute au mélange, maintenu à 0°, une solution glacée de 2 gr. 2 de chlorure de benzoyle (soit deux molécules pour une de chlorhydrate) dans 50 cm^3 d'acétone. Au bout de trois heures, une prise d'essai de 1 cm^3 , versée dans l'eau, donne un précipité incomplètement cristallisé qui servira d'amorce.

Après trente-six heures de contact, on ajoute peu à peu de l'eau distillée à la solution acétonique, en refroidissant fortement et en amorçant la cristallisation. Il se produit un volumineux précipité blanc qu'on lave à l'eau distillée. Séché, il fond brut à 122°. Nous avons vérifié que ce n'est ni de l'acide benzoïque (F : 121°), ni de la benzamide (F : 128°) (celle-ci pourrait se former par une coupure à l'azote analogue à celle qu'on observe sur l'amine libre). Mêlé en effet à l'un ou à l'autre de ces deux corps, il abaisse leur point de fusion de 40° environ ; on le fait cristalliser rapidement dans l'alcool tiède ; il fond alors en se décomposant, vers 124°-129°, par projection sur le bain de mercure.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs : 0 gr. 4007 ; HCl N/10 : 11,05 cm³ ; calc. p. C₂₃H₂₁O₃N : N % = 3,90 ; tr. : N % = 3,86.

§ 2. *Réduction de la m-hydroxypropionophénone*. — 1 gr. de cétone, en solution dans 12 cm³ de potasse normale et 5 cm³ d'ammoniaque, en présence de 2 gr. de nickel actif, absorbe la quantité théorique d'hydrogène (150 cm³) en quarante minutes. Le produit d'hydrogénation est, dans ce cas, constitué uniquement par le m-hydroxyphényl-éthyl-carbinol fondant brut à 105° [Auwers (1) indique 10°]. Il n'y a pas de produit basique. (V. courbes.)

§ 3. *Réduction de la p-hydroxypropionophénone*.

1^{er} *essai*. — 1 gr. de cétone dans des conditions identiques absorbe 20 cm³ au cours de la première heure et cesse pratiquement de réagir au bout de ce temps. (V. courbes.) Le nickel, récupéré de cet essai et lavé à l'eau distillée, permet l'hydrogénation de l'isomère ortho avec la même vitesse que le nickel neuf.

2^e *essai*. — 6 gr. 5 de cétone, en solution dans 50 cm³ de potasse N et 20 cm³ d'ammoniaque, en présence de 5 gr. de nickel, absorbent 75 cm³ d'hydrogène au cours de la première heure. L'addition nouvelle d'une quantité égale de nickel permet d'absorber encore 90 cm³ en quatre-vingt-dix minutes. (Théorie : 960 cm³.)

Les produits de l'opération, séparés de la manière habituelle, sont constitués surtout par de la cétone primitive. Le reste (12 à 15 %) contient une très faible quantité de produit basique mélangé à l'alcool secondaire provenant de la réduction de la cétone.

(1) AUWERS, *Ann. d. Chem.*, **413** (1917), 306. Ann.

Cet alcool secondaire a été signalé sans description par Sharp et Solomon (1), qui le préparèrent en faisant agir l'iodure de magnésium-éthyle sur la parahydroxybenzaldéhyde. Il fond à 67°.

3° *essai*. — 3 gr. 8 de cétone dissous dans 30 cm³ de potasse N et 15 cm³ d'ammoniaque, en présence de 3 gr. de nickel platiné, selon les indications de Delépine (2), absorbent 170 cm³ d'hydrogène (théorie : 515) en quatre heures et cessent de réagir après ce temps. Après addition d'un peu de nickel non platiné, l'absorption augmente de 90 cm³ en soixante-quinze minutes et cesse de nouveau. Nous n'avons pas étudié le produit de réaction.

(1) SHARP et SOLOMON, *J. Chem. Soc. London*, **1931**, 1468.

(2) DELÉPINE, *C. R. Ac. Sc.*, **202** (1936), 995.

CHAPITRE III

REDUCTION EN PRESENCE DE BASES DE L'ORTHOHYDROXYPROPIOPHENONE

§ 1. *Réduction en présence d'éthylamine : N-éthyl- α (ortho-hydroxyphényl) propylamine.* — $\text{HO}-\underset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\underset{(1)}{\text{CH}}(\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}_2\text{H}_5$.
9 gr. d'orthohydroxypropio-phénone sont dissous dans 80 cm³ de potasse normale et additionnés de 20 cm³ d'une solution aqueuse d'éthylamine à 18 %. Le mélange est soumis à l'hydrogénation en présence de 12 gr. de nickel. Après l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène (1.500 cm³ environ), qui demande quinze heures, le liquide primitivement jaune est devenu à peu près incolore. On sépare le catalyseur et, après le traitement qui a été décrit pour la réduction en présence d'ammoniaque, on obtient un produit basique pesant 9 gr. 6.

Ce corps est indistillable, de même que l'amine primaire ortho-hydroxylée ; chauffé sous un vide de 15 mm., il se décompose en éthylamine et orthopropénylphénol. Sa solution chlorhydrique diluée se décompose en quelques minutes en chlorhydrate d'éthylamine et orthopropénylphénol.

Chlorhydrate. — Nous avons transformé la base en chlorhydrate en faisant passer dans sa solution alcoolique un courant de gaz chlorhydrique sec ; le chlorhydrate précipite sous forme d'huile par addition d'éther anhydre. Remis en suspension par agitation vive, il cristallise lorsque l'on frotte les parois de la fiole avec un agitateur. Il est stable lorsqu'il est sec.

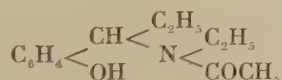
Dosage de chlore (Volhardt). — Subs. : 0 gr. 2070 ; NO₃ Ag, N/10 : 10,30 cm³ ; SCNNH₄, N/10 : 0,67 cm³ ; calc. p⁸ C₁₁H₁₇ON, HCl : Cl % = 16,47 ; tr. : Cl % = 16,51.

Dérivé dibenzoylé. — Nous l'avons préparé par la méthode de Schotten-Baumann ; nous n'avons pu l'obtenir cristallisé.

Dérivé N-acétylé. — La base brute, en solution dans l'éther anhydre, est additionnée d'un excès d'anhydride acétique. Il apparaît un léger précipité qui se redissout après quelques heures. Après deux jours de contact, on introduit dans la solution étherée une petite quantité d'eau contenant une goutte d'acide sulfurique, de manière à détruire l'excès d'anhydride acétique, puis une solution de bicarbonate de sodium jusqu'à cessation d'effervescence. On extrait alors la liqueur étherée avec de la soude deux fois normale qui entraîne l'amide phénolique. On la précipite de sa solution en neutralisant la soude par l'acide chlorhydrique dilué.

L'amide ainsi obtenue [N-éthyl-N- α (orthohydroxyphényl)-propyl]-acétamide fond à 108° sans décomposition. Chauffée à plus haute température, elle se volatilise en dégageant l'odeur de l'orthopropénylphénol. Elle donne à une solution de chlorure ferrique une couleur vert sale qui devient bleu clair par dilution. Elle est très soluble dans l'alcool, moins soluble dans l'acétone ou l'éther ; on peut la faire cristalliser dans le benzène, dans lequel elle est peu soluble à froid. Dans l'acide chlorhydrique bouillant, elle se dissout, puis se décompose en donnant naissance à l'orthopropénylphénol.

Son analyse correspond bien à la structure suivante :



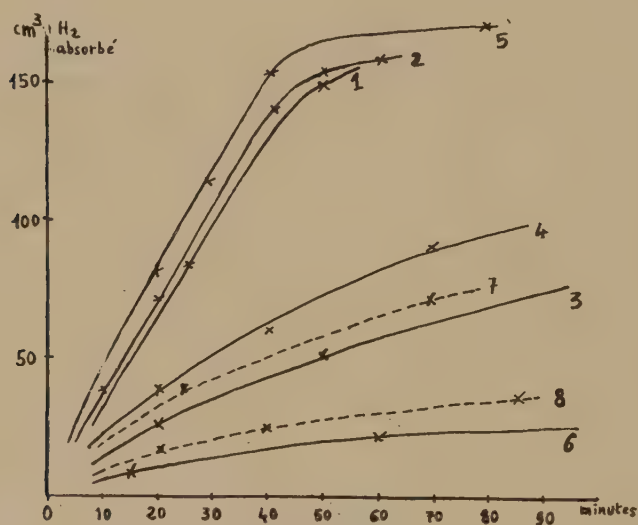
Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 2733; HCl N/10 : 12,15 cm³ ; calc. p. C₁₅H₁₅O₂N : N % = 6,33; tr. : N % = 6,26.

§ 2. *Réduction en présence d'aniline.* — Une solution équimoléculaire d'orthohydroxypropionophénone et d'aniline dans l'alcool absolu absorbe l'hydrogène, en présence de nickel, à la même vitesse que la cétone seule. Le produit d'hydrogénation est constitué seulement par l'alcool correspondant : orthohydroxyphényl-éthylcarbinol ; l'aniline se retrouve inaltérée.

CHAPITRE IV

REDUCTION DES TROIS HYDROXYPROPIOPHENONES

Les essais ont porté sur 1 gr. de cétone dissoute dans 12 cm³ de potasse normale ; hydrogénation en présence de 2 gr. de nickel. Le tableau suivant montre les vitesses d'hydrogénation de ces trois corps en présence ou en l'absence d'ammoniaque. Pour permettre la comparaison avec les cétones méthoxylées, nous avons également fait figurer en pointillé sur le tableau les courbes relatives à l'hydrogénation de ces dernières.



- (1) Cétone o-OH sans NH₃
- (2) » m-OH » »
- (3) » p-OH » »
- (4) » o-OH avec NH₃
- (5) » m-OH » »
- (6) » p-OH » »
- (7) » o-OCH₃ sans NH₃
- (8) » o- et p-OCH₃ avec NH₃

On voit que dans tous les cas, sauf dans le cas de la cétone méta-hydroxylée, la présence d'ammoniac diminue à peu près de moitié la vitesse d'hydrogénation.

CHAPITRE V

PREPARATION

DE QUELQUES BASES AROMATIQUES HYDROXYLEES

OU METHOXYLEES PAR REDUCTION DES OXIMES

DES CETONES CORRESPONDANTES

Nous avons préparé, entre autres, les oximes suivantes, non encore signalées à notre connaissance :

oxime de la p-hydroxypropionophénone F : 111°

» de l'o-méthoxypropionophénone F : 84°

» de la 3-4-5 triméthoxypropionophénone F : 85°-86°

» de la 3-5 diméthoxy-4 hydroxypropionophénone F : 117°

Nous avons réduit certaines d'entre elles au moyen du sodium et de l'alcool pour les transformer en amines primaires. La réaction est schématisée dans l'équation suivante :



De cette manière, nous avons pu préparer les bases que les réductions catalytiques étudiées précédemment ne nous avaient pas permis d'obtenir.

Nous avons, en général, préparé ces oximes en employant les proportions de réactifs indiquées par Vavon et Anziani (1), c'est-à-dire deux molécules de chlorhydrate d'hydroxylamine pour une de cétone et une de soude.

Le chlorhydrate d'hydroxylamine est dissous dans la quantité minimum d'eau ; on ajoute la cétone et de l'alcool à 99° en quantité suffisante pour avoir une solution homogène. Après essorage

(1) VAVON et ANZIANI, *Bull. Soc. Chim.* [5], **IV** (1937), 2026.

du chlorure de sodium précipité, on laisse la liqueur au repos pendant une nuit avant de chasser l'alcool pour isoler l'oxime.

Nous avons observé à propos de toutes nos oximes le phénomène suivant :

Lorsqu'on agite une oxime avec un excès d'acide chlorhydrique deux ou trois fois normal, l'oxime passe d'abord en solution ; après quelques instants, la solution se trouble et la cétone se sépare peu à peu à l'état libre. L'addition de formol accélère notablement l'hydrolyse. On peut de la sorte régénérer quantitativement toutes ces cétones à l'état très pur. Cette remarque avait été faite sur quelques autres oximes (acétophénone p. ex.) par Lapworth (1).

Ce procédé de régénération, peu connu, paraît donc posséder une certaine généralité.

§ 1. Réduction de la *p*-hydroxypropionophénone-oxime : α (*p*-hydroxyphényl)-propylamine. — $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{C}_3\text{H}_7$. Nous avons utilisé : oxime, 10 gr. ; sodium, 26 gr. ; alcool à 99°, 400 cm³.

Après la disparition du sodium, nous avons ajouté au mélange un volume égal d'eau et chassé l'alcool dans le vide à 40°.

La solution aqueuse résiduelle est diluée, puis traitée par la quantité juste nécessaire d'acide chlorhydrique au 1/3 titré pour neutraliser exactement la soude. L'amine phénolique précipite alors en partie sous forme de cristaux. On épuise un grand nombre de fois à l'éther la solution aqueuse. Les cristaux sont trop solubles dans l'eau pour qu'on puisse les débarrasser par lavage du chlorure de sodium qui les imprègne. Il faut les reprendre par l'alcool absolu après un séjour de quelques heures dans un dessiccateur.

D'autre part, en chassant au bain-marie à 40° l'éther d'extraction, on obtient un résidu cristallisable constitué par la même amine phénolique presque exempte de produits non basiques. Le rendement total en amine est de l'ordre de 90 %.

L'amine ainsi préparée est solide et fond à 167° après recristallisations dans l'alcool tiède ; elle dégage alors une odeur phénolique fade et tenace rappelant celle des feuilles sèches ; cette odeur est due à l'anol (*p*-propénylphénol) qui se forme lors de la fusion. En effet, cette amine est très instable, comme son isomère

(1) LAPWORTH, *J. Chem. Soc. London*, **91** (1907), 1134.

ortho décrit précédemment. Lorsqu'on la fait cristalliser, il faut éviter de porter à l'ébullition sa solution dans l'alcool, sous peine de la décomposer en partie.

Si on essaie de la distiller sous le vide de la trompe à mercure, on ne peut obtenir une pression inférieure à 20 mm. et le distillat est entièrement constitué par de l'anol (F : 88° brut).

Chlorhydrate. — Nous avons préparé le chlorhydrate de la base en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution alcoolique très refroidie d'amine. Par addition lente d'éther à la solution, on précipite le chlorhydrate à l'état de cristaux peu hygroscopiques. Ils se décomposent à 220-225°, mais par chauffage progressif la décomposition commence vers 180°.

Dosage de chlore (Volhard). — Subs. : 0 gr. 2002 ; NO_3Ag , N/10 : 11,60 cm^3 ; SCNNH_3 , N/10 : 1,05 cm^3 ; calc. p. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$, HCl^+ : Cl % = 18,93 ; tr. : Cl % = 18,71.

Dérivé benzoylé. — 0 gr. 6 de chlorhydrate sont dissous dans 1 cm^3 d'eau ; on y ajoute doucement 4 cm^3 8 de soude 2N (trois mol. de soude pour une mol. de chlorhydrate). Dans cette solution refroidie, on introduit 0 gr. 9 de chlorure de benzoyle, dilué dans 30 cm^3 d'acétone. Au bout d'un quart d'heure, le dérivé benzoylé précipité, on laisse en repos une nuit et on essore. Il se présente en fines aiguilles fusibles avec décomposition à 178-179°.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 4100 ; HCl, N/10 : 11,3 cm^3 ; calc. p. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$: N % = 3,90 ; tr. : N % = 3,86.

§ 2. Réduction de l'*o*-méthoxypropio-phénone-oxime : α (*o*-méthoxyphényl) propylamine. — $\text{CH}_3\text{O}-\overset{(2)}{\text{C}_6\text{H}_4}-\overset{(1)}{\text{CH}}(\text{NH})_2-\text{C}_2\text{H}_5$. Nous avons employé : oxime, 7 gr. ; sodium, 19 gr. ; alcool, 200 cm^3 .

Après traitement habituel, on obtient 6 gr. 5 de base parfaitement incolore, bouillant sans décomposition à 118° sous 14 mm., et absorbant très facilement l'acide carbonique de l'air. Elle possède une odeur vireuse douceâtre.

Dosage alcalimétrique (en solution alcoolique en présence d'hélianthine). — Subs. : 0 gr. 1655 ; HCl N/10 : 10,10 cm^3 ; poids moléculaire calc. p. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON}$: 165 ; P. M. trouvé : 163,8.

Dérivé benzoylé. — On mélange 1 gr. d'amine avec 7 cm^3 de soude 2N et 5 cm^3 d'acétone, puis on y introduit 9 cm^3 d'une solu-

tion acétonique à 10 % de chlorure de benzoyle. On refroidit et on agite fortement. Il se produit aussitôt un précipité. On laisse quelques heures en contact en agitant de temps à autre. On ajoute ensuite de l'eau et on essore le précipité. Après cristallisation dans l'alcool, le dérivé benzoylé fond à 144°.

Dosage d'azote (Kjehldahl). — Subs. : 0 gr. 2642; HCl N/10 : 9,70 cm³; calc. p. C₁₇H₁₉O₂N : N % = 5,20; tr. : N % = 5,14.

§ 3. *Réduction de la p-méthoxypropiophénone-oxime* : α (p-méthoxyphényl) propylamine. $\text{CH}_3\text{O} - \underset{(4)}{\text{C}_6\text{H}_4} - \underset{(1)}{\text{CH}}(\text{NH}_2) - \text{C}_2\text{H}_5$. L'oxime, réduite dans les mêmes conditions que l'isomère ortho, se transforme en α -(p-méthoxyphényl) propylamine, déjà obtenue d'une autre manière par Busch et Leeffhelm (1). Nous avons préparé son dérivé benzoylé (F 118°), signalé par les auteurs, pour identifier la base avec celle que nous avons obtenue en petite quantité au cours de la réduction ammoniacale de la cétone p-méthoxylée.

(1) BUSCH et LEEFHELM, *J. prakt. Chem.* [2], **77** (1908), 18.

CONCLUSIONS

Le but que nous nous proposons au commencement de ces recherches, la préparation d'aryl-alcoyl-cétones possédant sur leur noyau un ou plusieurs hydroxyles phénoliques en diverses positions, n'a pas été complètement atteint. C'est seulement à partir de la diéthylamide salicylique que la condensation magnésienne fournit la cétone hydroxylée avec de bons rendements.

Les observations qu'il nous a été donné de faire au cours de ce travail peuvent se résumer dans les propositions suivantes :

A. Cas des amides et N-diéthylamides mono ou polyméthoxybenzoïques. — La condensation de ces amides avec les dérivés organomagnésiens constitue un excellent procédé pour obtenir des aryl-alcoyl-cétones dont le noyau porte un ou plusieurs groupements méthoxylés, quelle que soit la position de ces groupements. Malheureusement, il n'est pas possible de passer par déméthylation aux cétones polyphénoliques correspondantes.

Il est à remarquer, en ce qui concerne les amides simples ortho- et para-méthoxybenzoïques et 3-4-5-triméthoxybenzoïque, que l'action des dérivés organomagnésiens s'effectue en deux étapes : déshydratation préalable de l'amide en nitrile, puis condensation avec le nitrile pour donner l'imine de la cétone.

Dans le cas des N-diéthylamides méthoxylées, la condensation avec un bromure de magnésium-alcoyle $R'-Mg-Br$ conduit simultanément à deux produits : la cétone attendue et une amine tertiaire résultant du remplacement, dans la N-diéthylamide, de l'oxygène carbonylé par deux radicaux alcoylés R' .

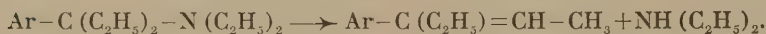
Les rendements en cétone et en base croissent avec la température à laquelle on effectue la condensation. La formation de base est peu importante, en général, et le rendement en cétone presque toujours excellent, mais, dans le cas de la diéthylamide paraméthoxylée, la base qui prend naissance à côté de la cétone se trouve en quantité assez considérable. Si cette même amide est soumise

à l'action d'un dérivé organomagnésien arylé, la formation de base tertiaire est alors l'unique réaction observée, et l'on n'obtient pas de cétone.

Nous avons ainsi isolé le p-méthoxyphényl-3-diéthylamino-3-pentane et le p-méthoxytrityl-diéthylamino-méthane.

Tandis que la formation d'amines tertiaires est à peu près générale lorsqu'il s'agit de diéthylamides aliphatiques, elle n'avait jamais été observée pour une diéthylamide aromatique.

Ces amines tertiaires présentent une très grande instabilité : la première est complètement dédoublée, en quelques minutes, lorsqu'on chauffe au bain-marie une solution aqueuse de son chlorhydrate ; il se forme un éther-oxyde phénolique à chaîne latérale éthylénique et du chlorhydrate de diéthylamine.



Les bases tertiaires du même type, mais purement aliphatiques, sont beaucoup plus stables. Il faut chauffer leur chlorhydrate, sec, à 180°-200° pour qu'il subisse un dédoublement analogue (1).

La deuxième de ces bases se rapproche beaucoup de la N-éthyl-N-trityl-aniline obtenue par Busch (2) en condensant l'éthylanilide benzoïque avec le bromure de magnésium-phényle. En solution chlorhydrique, à froid, elle donne naissance au chlorhydrate de diéthylamine et au p-méthoxytritanol.

B. *Cas des N-diéthylamides mono ou polyhydroxybenzoïques.* — L'étude de l'action des dérivés organomagnésiens sur ces amides nous a permis de mettre en relief, par plusieurs exemples, l'influence considérable exercée sur la réactivité d'une fonction diéthylamide fixée sur un noyau benzénique par des groupements hydroxylés, suivant la position relative de ces groupements (ortho, méta ou para).

Nous avons pu montrer qu'un groupement phénolique libre fixé sur le noyau de la N-diéthylamide benzoïque empêche, dans tous les cas, la formation de base. Lorsqu'il se trouve en position ortho par rapport au groupement diéthylamide, il favorise consi-

(1) Mlle MONTAGNE, *Loc. cit.*

(2) BUSCH, *Loc. cit.*

dérablement la formation de cétone, tandis qu'il rend très incomplète cette réaction lorsqu'il est en méta ou para ; enfin, il la paralyse complètement s'il est présent en plusieurs positions autres que la position ortho. Toutefois, lorsque le noyau ne porte qu'un groupement phénolique, les rendements deviennent satisfaisants dans tous les cas si l'on effectue la condensation à température suffisamment élevée.

Les matières premières nécessaires pour toutes ces condensations, c'est-à-dire les N-diéthylamides dérivées des acides-phénols (ortho, méta et parahydroxybenzoïques, 2-4 et 3-4 dihydroxybenzoïques et 3-4-5 trihydroxybenzoïque) et des acides méthoxylés correspondants ont été préparées par nous avec des rendements généralement très bons et qui peuvent même atteindre 95 %.

C. Transformation des cétones-phénols en amines-phénols. — Nous avons cherché à transformer en amines primaires hydroxylées ou méthoxylées les aryl-alcoyl-cétones hydroxylées ou méthoxylées en positions diverses sur le noyau, que nous avons obtenues au cours des condensations magnésiennes. Ces cétones, en présence de solutions aqueuses ou alcooliques d'ammoniaque, ont été soumises à l'hydrogénation catalytique, sous une pression légèrement supérieure à la pression atmosphérique, comme l'avait indiqué Mignonac (1). Mais, au lieu d'utiliser, comme cet auteur, le nickel réduit, nous avons employé le nickel actif de Raney.

Ici encore, nous avons constaté que la présence, sur le noyau, de groupements phénoliques libres influe considérablement sur la

(1) MIGNONAC, *Loc. cit.*

formation des amines primaires cherchées et sur leur stabilité. L'hydroxyle phénolique doit être en position ortho pour que la fonction cétonique soit complètement transformée en groupement amine primaire. Lorsque l'hydroxyle phénolique est en position méta, le groupement cétonique est entièrement transformé en fonction alcool secondaire. Enfin, pour la parahydroxypropiophénone, l'hydrogénation est très incomplète et conduit à un mélange d'amine primaire et d'alcool secondaire, tous deux formés en très faible quantité.

On peut, dans le cas de la cétone orthohydroxylée, généraliser la préparation des bases, en remplaçant l'ammoniac par une amine primaire grasse. On obtient alors une amine secondaire par un mécanisme analogue.

Au contraire, la présence d'un groupement méthoxylé sur le noyau n'influe pas sensiblement sur la transformation de la cétone en amine primaire par la méthode décrite. Les ortho et paraméthoxypropiophénones sont tout à fait comparables à l'acétophénone. L'hydrogénation en présence d'ammoniac de l'acétophénone est très incomplète et conduit, avec un faible rendement, à un mélange d'amine primaire et d'alcool secondaire ; cependant, la réduction est plus lente encore dans le cas des cétones méthoxylées. Il est à remarquer en passant que, pour l'acétophénone, la réduction difficile paraît due à la proximité du groupement carbonyle et du noyau. En effet, la benzyl-méthyl-cétone, où le groupement carbonyle est séparé du noyau par un $-\text{CH}_2-$, est aisément et rapidement hydrogénée, en milieu ammoniacal, en α -benzyl-éthylamine.

En ce qui concerne la stabilité, nous avons constaté que les α -(hydroxyphényl)-propylamines que nous avons préparées sont extrêmement instables. La présence, en ortho ou para sur le noyau, d'un hydroxyle rend très mobile le radical animé fixé sur la chaîne latérale. Il est éliminé sous l'influence de la chaleur ou des acides dilués, c'est-à-dire dans des conditions analogues à celles qu'on a observées pour la décomposition des amines tertiaires alcoxylées obtenues au cours des condensations magnésiennes. On a ainsi :



L'isomère parahydroxylé est dédoublé de façon semblable.

Au contraire, dans les mêmes conditions, les bases analogues méthoxylées que nous avons préparées (soit par hydrogénation catalytique, soit par réduction des cétoximes au moyen du sodium et de l'alcool) sont très stables.

Au cours des hydrogénations catalytiques que nous avons faites, nous avons remarqué que l'influence favorable de la soude ou de la potasse, signalée par Delépine (*loc. cit.*), sur l'activité du nickel Raney, se fait sentir nettement dans la réduction catalytique des cétones hydroxylées ; elle n'apparaît pas lorsqu'on réduit les cétones arylaliphatiques méthoxylées. L'ammoniac diminue beaucoup l'activité de ce catalyseur.

Enfin, dans le cas où la réduction des cétones en milieu ammoniacal ne donne pas de résultats satisfaisants, la réduction des cétoximes par le sodium et l'alcool permet cependant de parvenir aux amines primaires désirées avec un excellent rendement.

Au cours de ces recherches, nous avons préparé les produits suivants, qui, à notre connaissance, n'avaient pas été signalés :

Les N-diéthylamides suivantes :

- (1) orthohydroxybenzoïque,
- (2) métahydroxybenzoïque,
- (3) parahydroxybenzoïque,
- (4) orthométhoxybenzoïque,
- (5) paraméthoxybenzoïque,
- (6) résorcylique,
- (7) 2-4-diacétoxybenzoïque,
- (8) protocatéchique,
- (9) 3-4-diacétoxybenzoïque,
- (10) gallique,
- (11) 3-4-5-triacétoxybenzoïque,
- (12) l'orthoacétoxypropiophénone,
- (13) la 4-hydroxy-3-5-diméthoxypropiophénone,
- (14) son oxime,
- (15) la 4-acétoxy-3-5-diméthoxypropiophénone,
- (16) le 3-(p-méthoxyphényl)-3-diéthylaminopentane,
- (17) son picrate,
- (18) le paraméthoxyphényl-di-phényl-diéthylaminométhane,
- (19) l'imine de la p-méthoxypropiophénone,

- (20) l'imine de la 3-4-5-triméthoxypropionophénone,
 - (21) l'oxime de l'orthométhoxypropionophénone,
 - (22) l'oxime de la p-hydroxypropionophénone,
 - (23) l' α -(orthohydroxyphényl)-propylamine,
 - (24) son dérivé benzoylé,
 - (25) la N-éthyl- α -(orthohydroxyphényl)-propylamine,
 - (26) son dérivé acétylé,
 - (27) son dérivé dibenzoylé,
 - (28) l' α -(orthométhoxyphényl)-propylamine,
 - (29) son dérivé benzoylé,
 - (30) l' α -(parahydroxyphényl)-propylamine,
 - (31) son dérivé acétylé,
 - (32) son dérivé dibenzoylé,
 - (33) le dérivé benzoylé de l' α -benzyl-éthylamine.
-

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

**Détermination des hauts poids moléculaires
à l'aide de l'ultra-centrifuge.**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 20 juin 1938.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

